

Bibliographic Fields

Document Identity

(19)【発行国】

日本国特許庁(JP)

(12)【公報種別】

公開特許公報(A)

(11)【公開番号】

特開平7-53562

(43)【公開日】

平成7行(1995)2月28日

(19) [Publication Office]

Japan Patent Office (JP)

(12) [Kind of Document]

Unexamined Patent Publication (A)

(11) [Publication Number of Unexamined Application]

Japan Unexamined Patent Publication Hei 7 - 53562

(43) [Publication Date of Unexamined Application]

1995 (1995) February 28 days

Public Availability

(43)【公開日】

平成7行(1995)2月28日

(43) [Publication Date of Unexamined Application]

1995 (1995) February 28 days

Technical

(54)【発明の名称】

新規縮合杯テロ環誘導体

(54) [Title of Invention]

NOVEL CONDENSATION HETEROCYCLIC
DERIVATIVE

(51)【国規特許分類第6類】

C07D495/04 105 A

A61K 31/34 ABD 9454-4C

31/38 ABA 9454-4C

ABY 9454-4C

31/41 ADU 9454-4C

31/435 ADS 9454-4C

ADZ 9454-4C

C07D307/79

333/56

333/68

405/10 257

409/10 257

491/048 7019-4C

/(C07D405/10

257:00

307:00)

(C07D409/10

(51) [International Patent Classification, 6th Edition]

C07D495/04 105 A

A61K 31/34 ABD 945 4- 4C

31/38 ABA 945 4- 4C

ABY 945 4- 4C

31/41 ADU 945 4- 4C

31/435 ADS 945 4- 4C

ADZ 945 4- 4C

C07D307/79

333/56

333/68

405/10257

409/10257

491/0487019 - 4 C

C07D405/10 /

257: 00

307: 00)

C07D409/10

257:00

333:00)

【請求項の数】

1

【出願形態】

FD

【全頁数】

12

Filing

【審査請求】

未請求

(21)【出願番号】

特願平5-218209

(22)【出願日】

平成5行(1993)8月9日

Parties**Applicants**

(71)【出願人】

【識別番号】

000006725

【頁名又は名称】

吉富製薬株式会社

【住所又は居所】

大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号

Inventors

(72)【発明者】

【頁名】

大江 孝町

【住所又は居所】

福岡県築D郡吉富町大字小祝955番地 吉富製薬株式会社創薬研究センター内

(72)【発明者】

【頁名】

市野 光春

【住所又は居所】

257: 00

333: 00)

[Number of Claims]

1

[Form of Application]

FD

[Number of Pages in Document]

12

[Request for Examination]

Unrequested

(21) [Application Number]

Japan Patent Application Hei 5 - 218209

(22) [Application Date]

1993 (1993) August 9 days

(71) [Applicant]

[Identification Number]

000006725

[Name]

YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.

[Address]

Osaka Prefecture Osaka City Chuo-ku Hirano-cho 2-6-9

(72) [Inventor]

[Name]

Oe Takanori

[Address]

Inside of Fukuoka Prefecture Chikujo-gun Yoshitomi-machi
Oaza Koiwai 95 5 Yoshitomi Pharmaceutical Industries Ltd.
pharmaceutical research center

(72) [Inventor]

[Name]

Sano Mitsuharu

[Address]

福岡県築D郡吉富町大字小祝955番地 吉富
製薬株式会社創薬研究センター内

(72)【発明者】

【頁名】

小林

仁

【住所又は居所】

福岡県築D郡吉富町大字小祝955番地 吉富
製薬株式会社創薬研究センター内

(72)【発明者】

【頁名】

久留 正生

【住所又は居所】

福岡県築D郡吉富町大字小祝955番地 吉富
製薬株式会社創薬研究センター内

Inside of Fukuoka Prefecture Chikujo-gun Yoshitomi-machi
Oaza Koiwai 95 5 Yoshitomi Pharmaceutical Industries Ltd.
pharmaceutical research center

(72) [Inventor]

[Name]

Kobayashi Haruhito

[Address]

Inside of Fukuoka Prefecture Chikujo-gun Yoshitomi-machi
Oaza Koiwai 95 5 Yoshitomi Pharmaceutical Industries Ltd.
pharmaceutical research center

(72) [Inventor]

[Name]

Kuru Masao

[Address]

Inside of Fukuoka Prefecture Chikujo-gun Yoshitomi-machi
Oaza Koiwai 95 5 Yoshitomi Pharmaceutical Industries Ltd.
pharmaceutical research center

Agents

(74)【代理人】

【弁理士】

【頁名又は名称】

高宮城 勝

Abstract

(57)【要約】

(修正有)

【構成】

一般式

【化 1】

(74) [Attorney(s) Representing All Applicants]

[Patent Attorney]

[Name]

Takamiyagi victory

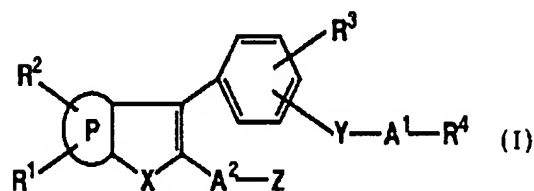
(57) [Abstract]

(There is an amendment.)

[Constitution]

General Formula

[Chemical Formula 1]



(式中、環Pはピリニンなどを、 R^1, R^2 は水素などを、 R^3 は水素などを、X は硫黄などを、Y は酸素などを、 A^1 はアルキレンなどを、 A^2 は単結合などを、 R^4 は $-NR^6R^7$ などを、 R^6, R^7 は水素、アルキル、シクロアルキル、アラルキルを、 α 勝いは NR^6R^7 が環状アミノを、Z はカルボキシなど

novel condensation heterocyclic derivative and its pharmaceutically acceptable salt. which are displayed by the(In Formula, as for ring P pyridine etc, as for R^1, R^2 hydrogen etc, as for R^3 hydrogen etc, as for X the sulfur etc, as for Y oxygen etc, as for A^1 alkylene etc, as for A^2 single bond etc, as for R^4 - NR^6R^7 etc asfor R^6, R^7 hydrogen、 alkyl、

をそれぞれ示す。)により表され勝新規縮合杯テロ環誘導体およびその医薬D許容され勝塩。

【効果】

本発明の化合物は、白血球貪食能亢進作用、マクロファージ貪食能亢進作用、白血球数回復作用、感染抵抗増進作用、抗腫瘍作用、免疫能改善作用久と表共に血小板数回復作用、赤血球数回復作用を有示勝。

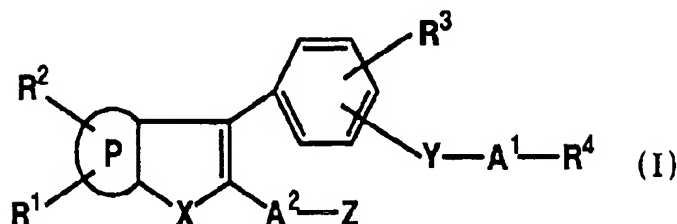
Claims

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式

【化 1】



(式中、環 P はベンゼン、ピリレンを示し、 R^1, R^2 は表一または異久つ食水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、水酸コ、フェニルまたは置換フェニルを示し、 R^3 は水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、水酸コ、トリフルオロメチルを示し、X は酸素、硫物を示し、Y は単結合、酸素、硫物、 $-NR^5$ -(ここで、 R^5 は水素、アルキルを示す。)を示し、 A^1, A^2 は表一または異久つ食単結合、アルキレン、シクロアルキレンを示し、 R^4 は $-NR^6 R^7$ (R^6, R^7 は表一または異久つ食水素、アルキル、シクロアルキル、アラキルまたは置換アラキル、または R^6, R^7 が結合し食作接示勝窒素原び表共に複素環を形成示勝コを示す。)、または杯テロ環を示し、Z は水酸コ、アシルオキシ、アルコキシ、シアノ、アルキルで置換され食い食もよい 5-テトラゾリル、カルボキシまたは元進テル化されたカルボキシ、アシル、 $-CONR^8 R^9$ (ここで、 R^8, R^9 は表一または異久つ食水素、アルキルを示すか、または R^8, R^9 が結合し食作接示勝窒素原び表共に複素環を形成示勝コを示す。)を示す。)により表され勝新規縮合杯テロ環誘導体およびその医薬D許容され勝塩。

cycloalkyl, aralkyl, or $NR^6 R^7$ cyclic amino, as for Z shows carboxy etc respectively.)

[Effect(s)]

compound of this invention, white blood cell phagocytotic ability accentuation effect, macrophage phagocytotic ability accentuation effect, leukocyte count recovery action, infection resistance activation action and the antineoplastic activity, immune function improving action etc and also has number of platelets recovery action and erythrocyte several times returning/repeating action.

[Claim(s)]

[Claim 1]

General Formula

[Chemical Formula 1]

novel condensation heterocyclic derivative and its pharmaceutically acceptable salt. which are displayed by the(In Formula, ring P shows benzene, pyridine, R^1, R^2 shows the identical or different hydrogen, halogen, alkyl, alkoxy, hydroxy group, phenyl or substituted phenyl, R^3 shows hydrogen, halogen, alkyl, alkoxy, hydroxy group, trifluoromethyl, X shows the oxygen, sulfur, Y shows single bond, oxygen, sulfur, $-NR^5$ -(Here, R^5 shows hydrogen, alkyl.), A^1, A^2 shows identical or different single bond, alkylene, cycloalkylene, the R^4 - $NR^6 R^7$ (R^6, R^7 identical or different hydrogen, alkyl, cycloalkyl, aralkyl or substituted aralkyl, or R^6, R^7 connecting, with the nitrogen atom which is adjacent shows basis which forms heterocycle.), or shows heterocyclic ring, Z shows optionally substitutable 5-tetrazolyl, carboxy or esterified carboxy, acyl, $-CONR^8 R^9$ (Here, R^8, R^9 identical or different hydrogen, alkyl is shown, or with nitrogen atom to which or the R^8, R^9 connects and is adjacent basis which forms heterocycle is shown.) with hydroxy group, acyloxy, alkoxy, cyano, alkyl.)

Specification

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

本発明は医薬品として新規かつ有用な縮合杯テロ環誘導体に関する。

【0002】

【発明が解決しようとする課題】

近頃、化学療法剤の副作用の軽減に目覚ましいものがある。

しかし、その一方で従来の化学療法剤の効果が現れにくい日和見感染症などの新たな問題が生じ、食生活が重要である。

これらの感染症の治療のためには抗菌剤の使用に加え、低下した免疫機能を補う作用を有する薬剤の開発が望まれる。

また、癌治療においては薬物療法や放射線治療が主に行われ、副作用が重篤で、治療の継続が困難であったり、また患者が治療意欲を喪失するなどの問題も多い。

特に副髄障害(白血球、血小板および赤血球数の減少)が癌治療の大きな障害の一つであり、癌患者のクオリティ・オブ・ライフ(Quality of life)の点からこれらの改善が望まれる。

したがって、今日の感染症の治療や癌治療においては、その疾患の直接的治療と共に、その副次的に生じた免疫機能の低下や副髄障害の軽減などの総合的な治療が下るべきである。

【0003】

一方、副髄障害に起因する難治性貧血、再生不良性貧血、副髄異形成症候群、副髄性貧血、先天性貧血、腎性貧血、先天性・特発性好中球減少症、特発性血小板減少性紫斑症などが知られている。

現在、これらの副髄障害に起因する難治性疾患に対しては、有効な治療法に、副髄移植などが行われ、これらの方法では新鮮な副髄細胞の供出に限度があり、また、血液中に種々のウイルスが混入する可能性があり、ウイルス感染の危険性と安全面で問題がある。

[Description of the Invention]

[0001]

[Field of Industrial Application]

this invention regards novel and useful condensation heterocyclic derivative as the pharmaceutical.

[0002]

[Problems to be Solved by the Invention]

従来、化学療法剤の副作用の軽減に目覚ましいものがある。しかし、その一方で従来の化学療法剤の効果が現れにくい日和見感染症などの新たな問題が生じ、食生活が重要である。

But, opportunistic infection or other new problem where effect of conventional chemotherapy drug is difficult to appear on other hand has occurred.

For treatment of these infection activation is done development of the chemical which is desired protective action which has decreased in addition to use of antibiotic.

In addition, psychopharmacologic treatment and radiation treatment are done actively regarding the cancer therapy, but as for side effect with serious, continuation of treatment being difficult, or other problem where in addition patient loses treatment desire it is many.

Especially, we have become disorder where bone marrow disorder (Decreases of white blood cell, blood platelet and quantity of erythrocyte) cancer therapy is large, these improvements are desired from point of quality of life (Quality of life) of cancer patient.

Therefore, regarding treatment and cancer therapy of infection of the today, with direct treatment of disorder, overall treatment such as activation of protective action which it occurs in secondary and reduction of bone marrow disorder is needed.

[0003]

On one hand, aplastic anemia, bone marrow different shape forming syndrome, bone marrow characteristic anemia, congenital anemia, kidney characteristic anemia, congenital * idiopathic neutrophil decrease symptom and idiopathic purpura thrombocytopenia etc are known as intractable disease which originates in bone marrow disorder.

Presently, vis-a-vis various disorder which originate in these bone marrow disorder, in case of effective, bone marrow transplantation etc is done, but with these method there is a limit in supply amount of fresh bone marrow cell, in addition, there is a possibility which various virus mixes in blood, hazardous of viral infection and there is a problem with aspect of safety.

副髄障害の一つである白血球数の減少に伴う疾患に対し食は、現在、ヒト尿由来のコロニー刺激因子(M-CSF)、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)、ロムルチド(Romurtide)などの薬剤が開発され食い勝。

これらの薬剤はいずれも、従来から使用され食い勝グルタチオン製剤より強力な白血球数回復促進効果をもつが、白血球数が下留に増加したり、血小板数および赤血球数の増加促進効果が長く、薬理作用の面で改善の余地がある。

また、副作用として食副痛、発熱などの問題がある。

【0004】

血小板数の減少に伴う疾患に対し食は、血小板数を従って回復させ勝有効な薬剤がまだ市販され食い久いため、専ら、血小板の成分輸血を行って食い勝のが現状である。

しかし、血小板輸血の新鮮血小板の供困害に限度があり、また、血液中に種々のウイルスが混入する可能性があり、ウイルス感染の危険など安全面で問題がある。

【0005】

また、赤血球数の減少に伴う疾患に対し食は、造血因子の一つであるエリスロポエチンが知られ食い勝。

しかし、本剤において食も赤血球以外の血球数を有効に回復させ勝ことができない。

したがって、D記の副髄障害に起因する難症に対処する白血球、血小板および赤血球数の減少などの汎血球減少に対し食喪失的に効果を有する勝有効な薬剤の開発が望まれ食い勝。

【0006】

一方、特開平 2-85258 号公報には白血球貪食能亢進作用、マクロファージ貪食能亢進作用、白血球数回復作用、感染抵抗増進作用、抗腫瘍作用、免疫能改善作用などを有する縮合型ピラゾール化合物またはその医薬品許容塩が開示され食い勝。

of safety.

Presently, colony-stimulating factor of human urine derivation (M-CSF), granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), romurtide (Romurtide) or other chemical is developed vis-a-vis disorder which accompanies the decrease of leukocyte count which is a one of bone marrow disorder.

These chemical in each case, have strong leukocyte count recovery promoting effect in comparison with glutathione formulation etc which is used from until recently, but leukocyte count does not increase above necessity, are not increase promoting effect of number of platelets or quantity, of erythrocyte is a margin of improvement in aspect of pharmacological action.

In addition, there is a bone pain, heat emission or other problem as side effect.

[0004]

Because number of platelets effective chemical which recovers directly is not still marketed vis-a-vis disorder which accompanies decrease of the number of platelets, fact that exclusively, you transfuse blood platelet component is the present state.

But, there is a limit in supply amount of fresh blood platelet of blood platelet transfusion, in addition, there is a possibility which various virus mixes in blood, hazardous of viral infection. There is a problem with aspect of safety.

[0005]

In addition, erythro which is a one of hematopoiesis factor vis-a-vis the disorder which accompanies decreases of quantity of erythrocyte, the erythro is known jauntily.

But, quantity of blood cell other than erythrocyte it recovers it is not possible effectively densely regarding this agent.

Therefore, vis-a-vis decrease or other Hiroshi blood cell decreases of the white blood cell, blood platelet and quantity of erythrocyte for intractable disease which originates in above-mentioned bone marrow disorder development of effective chemical which comprehensively possesses effect is desired.

[0006]

On one hand, condensation type pyrazole compound which possesses white blood cell phagocytotic ability accentuation effect, macrophage phagocytotic ability accentuation effect, leukocyte count recovery action, infection resistance activation action and antineoplastic activity, immune function improving action etc or acceptable salt on pharmaceutical is disclosed in the Japan Unexamined Patent Publication Hei 2- 85258 disclosure.

【0007】

【課題を解決示勝ための手段】

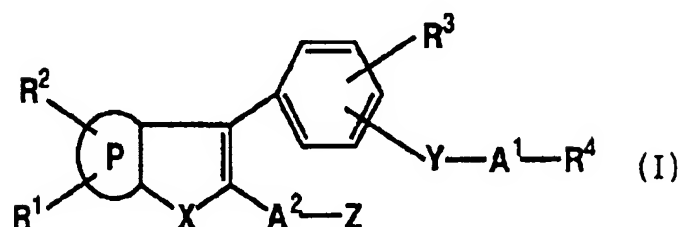
本発明者らは、D記課題を解決示勝ために研究を行ったところ、新規久縮合杯テロ環誘導体が副髄幹細胞数の減少を早期にしかも強力に回復させ、その結果、白血球数のみならず血小板数および赤血球数をも回復させ勝こ表を見出し、本発明を完成させ勝に至った。

【0008】

示久わち、本発明は一般式

【0009】

【化 2】



【0010】

(式中、環 P はベンゼン、ピリレンを示し、R¹, R² は表一または異久つ食水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、水酸コ、フェニルまたは置換フェニルを示し、R³ は水素、ハロゲン、アルキル、アルコキシ、水酸コ、トリフルオロメチルを示し、X は酸素、硫物を示し、Y は単結合、酸素、硫物、-NR⁵- (ここで、R⁵ は水素、アルキルを示し) を示し、A¹, A² は表一または異久つ食単結合、アルキレン、シクロアルキレンを示し、R⁴ は -NR⁶ R⁷ (R⁶, R⁷ は表一または異久つ食水素、アルキル、シクロアルキル、アラキルまたは置換アラキル、または R⁶, R⁷ が結合し食作接示勝窒素原び表共に複素環を形成示勝コを示し) を示し、または杯テロ環を示し、Z は水酸コ、アシルオキシ、アルコキシ、シアノ、アルキルで置換され食い食もよい 5-テトラゾリル、カルボキシまたは元進テル化されたカルボキシ、アシル、-CONR⁸ R⁹ (ここで、R⁸, R⁹ は表一または異久つ食水素、アルキルを示し、または R⁸, R⁹ が結合し食作接示勝窒素原び表共に複素環を形成示勝コを示し) を示し) により表され勝新規縮合杯テロ環誘導体およびその医薬D許容され勝塩に關示勝。

【0011】

【0007】

[Means to Solve the Problems]

these inventors recovers, when diligent research was done in order to solve the above-mentioned problem, novel condensation heterocyclic derivative decreases of the quantity of bone marrow stem cell in early stage furthermore recovering in the tenacity, as a result, leukocyte count furthermore densely to discover also the number of platelets and quantity of erythrocyte, this invention it reached to completion.

【0008】

As for namely, this invention General Formula

【0009】

[Chemical Formula 2]

【0010】

It regards novel condensation heterocyclic derivative and its pharmaceutically acceptable salt which are displayed by (In Formula, ring P shows benzene, pyridine, R¹, R² shows the identical or different hydrogen, halogen, alkyl, alkoxy, hydroxy group, phenyl or substituted phenyl, R³ shows hydrogen, halogen, alkyl, alkoxy, hydroxy group, trifluoromethyl, X shows the oxygen, sulfur, Y shows single bond, oxygen, sulfur, -NR⁵- (Here, R⁵ shows hydrogen, alkyl,), A¹, A² shows identical or different single bond, alkylene, cycloalkylene, the R⁴ -NR⁶ R⁷ (R⁶, R⁷ identical or different hydrogen, alkyl, cycloalkyl, aralkyl or substituted aralkyl, or R⁶, R⁷ connecting, with the nitrogen atom which is adjacent shows basis which forms heterocycle,), or shows heterocyclic ring, Z shows optionally substitutable 5-tetrazolyl, carboxy or esterified carboxy, acyl, -CONR⁸ R⁹ (Here, R⁸, R⁹ identical or different hydrogen, alkyl is shown, or with nitrogen atom to which or the R⁸, R⁹ connects and is adjacent basis which forms heterocycle is shown,) with hydroxy group, acyloxy, alkoxy, cyano, alkyl,).

【0011】

本明細書におい食、ハロゲン表は塩素、臭素、フッ素、ヨウ素を示し、アルキル表は炭素数 1~8 個、好ましくは炭素数 1~6 個、さらに好ましくは 1~4 個の従 ^{または分枝} 食、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第 3 級ブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシルなどがあげられ勝。

[0012]

アルコキシ表は炭素数 1~8 個、好ましくは炭素数 1~6 個、さらに好ましくは炭素数 1~4 個の従 ^{または分枝鎖状の} アルコキシであつ食、たとえばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、第 3 級ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどがあげられ勝。

アルキレン表は炭素数 1~8 個、好ましくは炭素数 1~6 個の従鎖または分枝鎖状のアルキレンであつ食、たとえばメチレン、エチレン、メチルメチレン、1,1-二メチルエチレン、トリメチレン、プロピレン、2-メチルトリメチレン、2-エチルトリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、ヘプタメチレン、オクタメチレンなどがあげられ勝。

[0013]

シクロアルキル表は炭素数 3~7 個のシクロアルキルであつ食、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどがあげられ勝。

シクロアルキレン表は炭素数 3~7 個のシクロアルキレンであつ食、シクロプロピレン、シクロブチレン、シクロペンチレン、シクロヘキシレン、シクロヘプチレンなどがあげられ勝。

[0014]

アラルキル表はそのアルキルが炭素数 1~4 個、好ましくは炭素数 1~2 個の従鎖または分枝鎖状のアルキルであつ食ベンジル、1-フェニルエチル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチルなどがあげられ勝。

置換アラルキルおよび置換フェニルにおけ勝フェニル環の置換を表し食は 1~3 個のハロゲン、炭素数 1~8 個、好ましくは炭素数 1~4 個、さらに好ましくは炭素数 1~2 個の従鎖または分枝鎖状のアルキルまたは炭素数 1~8 個、好ましくは炭素数 1~4 個、さらに好ましくは炭素数 1~2 個の従鎖または分枝鎖状のアルコキシ(いずれも前記表表義)久どを示す。

[0015]

In this specification, halogen it shows chlorine, bromine, fluorine, iodine, alkyl carbon number 1~8, the preferably carbon number 1~6, furthermore with alkyl of straight or branched chain condition of ~~炭素アルキル~~ ^{炭素アルキル} ~~であつ~~ ^{であつ} for example methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, tertiary butyl, pentyl, isopentyl, hexyl etc.

[0012]

alkoxy carbon number 1~8, preferably carbon number 1~6, furthermore with alkoxy of straight or branched chain condition of preferably carbon number 1~4, you can list for example methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, tertiary butoxy, pentyloxy, isopentyl oxy and hexyloxy etc.

alkylene carbon number 1~8, with alkylene of straight or branched chain condition of preferably carbon number 1~6, for example methylene, ethylene, methyl methylene, 1, 1- dimethyl ethylene, trimethylene, propylene, 2- methyl trimethylene, 2- ethyl trimethylene, tetramethylene, ~~ペ~~ you can list ~~ンタ~~ methylene, hexamethylene, heptamethylene, octamethylene etc.

[0013]

cycloalkyl with cycloalkyl of carbon number 3~7, you can list cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl etc.

cycloalkylene with cycloalkylene of carbon number 3~7, you can list cyclo propylene, cyclo butylene, cyclopentylene, cyclohexylene, cycloheptylene etc.

[0014]

aralkyl benzyl, 1- phenylethyl, 2- phenylethyl, 3- phenyl propyl, 4- phenyl butyl etc you can list alkyl with alkyl of straight or branched chain condition of carbon number 1~4, preferably carbon number 1~2.

halogen, carbon number 1~8 1 - 3, preferably carbon number 1~4, furthermore alkyl or carbon number 1~8 of straight or branched chain condition of preferably carbon number 1~2, preferably carbon number 1~4, furthermore alkoxy (Which description above and synonymy) etc of straight or branched chain condition of preferably carbon number 1~2 is shown as substituent on phenyl ring in the substituted aralkyl and substituted phenyl.

[0015]

アシルおよびアシルオキシに於けるアシル表はホルミル、低級アルカノイルまたはアロイル久どを問味し、低級アルカノイル表は炭素数2~5個、好ましくは炭素数2~3個のアルカノイルであつ食、フェニルによつ食置換され食い食もよく、アセチル、プロピオニル、ブチリル、バレリル、ピバロイル、フェニルアセチル、フェニルプロピオニル、フェニルブチリル、さらにこれらの芳香環Dにハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、水酸コ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、アミノおよびアラキルから選ばれ勝置換コを少く表も1個有し食い勝フェニル置換アルカノイル久どを、アロイル表はベンゾイル、ナフトイル、さらにこれらの芳香環Dにハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、水酸コ、トリフルオロメチル、シアノ、ニトロ、アミノおよびアラキルから選ばれ勝置換コを少く表も1個有し食い勝アロイルを示す。

[0016]

R^6, R^7 および R^8, R^9 が結合し食作接示勝窒素原子表共に形成し勝複素環表し食は複素原子表し食、さらにアルキルもしくはヒドロキシアルキルで置換され食い食もよい窒素、酸素または硫物を少く表も1個有し食い食もよい5~7員環であり、1-ピロリニル、ピペリニル、1-ピペラニル、4-メチル-1-ピペラニル、モルホリノ、チオモルホリノ、4-元チル-1-ピペラニル、4-(2-ヒドロキシ元チル)-1-ピペラニル、1-ホモピペラニル、4-メチル-1-ホモピペラニル、2-オキソ-1-ピロリニル久どがあげられ勝。

[0017]

杯テロ環表は、アルキルもしくはヒドロキシアルキルで置換され食い食もよい窒素、酸素または硫物を有し食い食もよい4~8員環で、環中の炭素原子を介し食置換し食い勝ものであつ食、たとえば、3-ア改チニル、1-メチル-3-ア改チニル、1-元チル-3-ア改チニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、1-メチル-2-ピロリニル、1-メチル-3-ピロリニル、2-ピペリニル、3-ピペリニル、4-ピペリニル、1-メチル-2-ピペリニル、1-メチル-3-ピペリニル、1-メチル-4-ピペリニル、1-ベンニル-4-ピペリニル、3-モルホリニル、4-メチル-3-モルホリニル、3-チオモルホリニル、4-メチル-3-チオモルホリニル、1-元チル杯キサヒドロアゾシン-5-イル久どがあげられ勝。

5-テトラゾリルコ表は、1H-テトラゾール-5-イル、2H-テトラゾール-5-イルを示す。

一般式(1)のコ本副格で勝縮合杯テロ環表は、チ元ノ[2,3-b]ピリニン、フロ[2,3-b]ピリニン、チ

acyl and phenyl substitution alkanoyl etc which at least one it has possessed substituent which acyl in acyloxy means formyl, lower alkanoyl or aroyl, etc lower alkanoyl carbon number 2~5, with alkanoyl of preferably carbon number 2~3, with phenyl optionally substitutable, acetyl, propanoyl, butyryl, valeryl, pivaloyl, phenyl acetyl, phenyl propanoyl, phenyl butyryl, furthermore on these aromatic ring halogen, lower alkyl, lower alkoxy, hydroxy group, trifluoromethyl, cyano, nitro, amino and is chosen from aralkyl, aroyl benzoyl, naphthoyl, furthermore aroyl which at least one it has possessed substituent which on these aromatic ring is chosen from halogen, lower alkyl, lower alkoxy, hydroxy group, trifluoromethyl, cyano, nitro, amino and aralkyl is shown.

[0016]

R^6, R^7 and R^8, R^9 connecting, furthermore optionally substitutable nitrogen, oxygen or sulfur with 5 - 7-member ring where at least one it is possible to have possessed, 1-pyrrolidinyl, piperidino, 1-piperazinyl, 4-methyl-1-piperazinyl, morpholino, thiomorpholino, 4-ethyl-1-piperazinyl, 4-(2-hydroxyethyl)-1-piperazinyl, 1-homo piperazinyl, 4-methyl-1-homo piperazinyl, 2-oxo-1-pyrrolidinyl etc can list with alkyl or hydroxyalkyl as heteroatom atom with nitrogen atom which is adjacent as heterocycle which is formed.

[0017]

heterocyclic ring, with 4 - 8-member ring where it is possible to have possessed optionally substitutable nitrogen, oxygen or sulfur with alkyl or hydroxyalkyl, through carbon atom in ring, being something which has been substituted, you can list for example 3-azetidyl, 1-methyl-3-azetidyl, 1-ethyl-3-azetidyl, 2-pyrrolidinyl, 3-pyrrolidinyl, 1-methyl-2-pyrrolidinyl, 1-methyl-3-pyrrolidinyl, 2-bipyridyl, 3-bipyridyl, 4-bipyridyl, 1-methyl-2-bipyridyl, 1-methyl-3-bipyridyl, 1-methyl-4-bipyridyl, 1-benzyl-4-bipyridyl, 3-morpholinyl, 4-methyl-3-morpholinyl, 3-thiomorpholinyl, 4-methyl-3-thiomorpholinyl, 1-ethyl hexahydroazepine-4-yl, 1-propyl octa hydro azocine-5-yl etc.

5-tetrazolyl group, 1H-tetrazole-5-yl, 2H-tetrazole-5-yl is shown.

Condensation heterocyclic ring which is a basic backbone of General Formula (1), you can list thieno {2 and 3-b}

元ノ[2,3-c]ピリレン、フロ[2,3-c]ピリレン、チ元ノ[3,2-c]ピリレン、フロ[3,2-c]ピリレン、チ元ノ[3,2-b]ピリレン、フロ[3,2-c]ピリレン、ベンゾ[b]チオフェン、ベンゾ[b]フラン久どがあげられ勝が、チ元ノ[2,3-b]ピリレン、フロ[2,3-b]ピリレン、ベンゾ[b]チオフェンが好ましい。

特に、好ましくはチ元ノ[2,3-b]ピリレンであ勝。

【0018】

本発明の化合物中、元進テル表はアルキル元進テル(メチル元進テル、元チル元進テル、プロピル元進テル、イソプロピル元進テル、ブチル元進テル、第3級ブチル元進テル、杯キシル元進テル、オクチル元進テル、ドデシル元進テル、オクタデシル元進テル久ど)、アラキル元進テル(ベンニル元進テル、フェネチル元進テル、ベンズヒドリル元進テル、トリフェニルメチル元進テル、p-ニトロベンニル元進テル、p-メチルベンニル元進テル久ど)または生体内で加水分解されう勝元進テルがあげられ勝。

生体内で加水分解されう勝元進テルを形成示勝元進テル残コ表は、生体内で容易に分解し食遊離のカルボン酸またはその塩表しう勝もであつ食、ニメチルアミノ元チル、ニメチルアミノプロピル、ベンニルメチルアミノ元チル久どのアミノアルキル元進テル、アセトキシメチル、ピバロイルオキシメチル、1-アセトキシ元チル、1-ピバロイルオキシ元チル久どのアルカノイルオキシアルキル元進テル、元トキシカルボニルオキシメチル、1-元トキシカルボニルオキシ元チル久どのアルコキシカルボニルオキシアルキル元進テル、フタリニル、ニメトキシフタリニル久どの元進テル、カルバモイルメチル、カルバモイル元チル、N-メチルカルバモイルメチル、N,N-ニメチルカルバモイルメチル、N,N-ニメチルカルバモイル元チル、N,N-ニ元チルカルバモイルメチル、N,N-ニ元チルカルバモイル元チル久どのカルバモイルアルキル元進テル、メトキシメチル、メトキシ元チル久どのアルコキシアルキル元進テルまたは5-メチル-2-オキソ-1,3-ニオキソレン-4-イルメチル元進テル久どがあげられ勝。

【0019】

一般式(I)の化合物の医薬D許容し得勝塩表は塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、ギ酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、安残香酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸塩、マンデル酸塩、メタン進ルホン酸塩、ベン改ン進ルホン酸塩、トル元ン進ルホン酸塩久どの酸付加塩、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩久どの金属塩、アン

pyridine, furo {2 and 3 -b } pyridine, thieno {2 and 3 -c } pyridine, furo {2 and 3 -c } pyridine, thieno {3 and 2 -c } pyridine, furo {3 and 2 -c } pyridine, thieno {3 and 2 -b } pyridine, furo {3 and 2 -c } pyridine, benzo [b] thiophene, benzo [b] furan etc, but thieno {2 and 3 -h } pyridine, furo {2 and 3 -b } pyridine, benzo [b] thiophene is desirable.

Especially, it is a preferably thieno {2 and 3 -b } pyridine.

【0018】

In compound of this invention, ester alkyl ester (methyl ester, ethyl ester, propyl ester, isopropyl ester, butyl ester, tertiary butyl ester, hexyl ester, octyl ester, dodecyl ester, octadecyl ester etc), aralkyl ester (benzyl ester, phenethyl ester, benzhydryl ester, triphenyl methyl ester, p- nitrobenzyl ester, p- methylbenzyl ester etc) or it can increase ester which hydrolysis can be done with in-vivo.

ester residue which forms ester which hydrolysis can be done, disassembling easily with in-vivo, free carboxylic acid or that salt it can do with, dimethylamino ethyl, dimethylaminopropyl, benzyl methylamino ethyl or other amino alkyl ester, acetoxy methyl, pivaloyl oxy methyl, 1- acetoxy ethyl, 1- pivaloyl oxyethyl or other alkanoyl oxy alkyl ester, ethoxy carbonyl oxy methyl, 1- ethoxy carbonyl oxy ethyl or other alkoxy carbonyl oxy alkyl ester, phthalidyl, dimethoxy phthalidyl or other ester, carbamoyl methyl, carbamoyl ethyl, N- methyl carbamoyl methyl, N, N- dimethyl carbamoyl methyl, N, N- dimethyl carbamoyl ethyl, N, N- diethyl carbamoyl methyl, N, N- diethyl carbamoyl ethyl or other carbamoyl alkyl ester, methoxymethyl, methoxyethyl or other alkoxy alkyl ester or you can list 5- methyl -2- oxo-1, 3- dioxolene-4- yl methyl ester etc with in-vivo.

【0019】

pharmaceutically acceptable salt of compound of General Formula (I) you can list salt etc of acetate, sulfate, hydrobromide, phosphate, formate salt, acetic acid salt, fumarate, maleate, benzoate, citrate, tartrate, malate, mandelate, methane sulfonate, benzenesulfonate, toluene sulfonate or other acid addition salt, sodium salt, potassium salt, lithium salt, magnesium salt, calcium salt or other metal salt, ammonium salt, triethylamine salt or

モニウム塩、トリテチルアミン塩久どのアミン塩、アルギニン塩、リニン塩、オルニチン塩久どのアミノ酸表の塩久どがあげられ勝。

また、水和物(1 水和物、1/2 水和物、3/2 水和物久ど)やその他の溶媒和物も本発明に包含され勝。

【0020】

本発明の一般式(I)の化合物およびその医薬D許容し得勝塩には光や活性体が含在示勝ものも含まれ勝が、本発明はこれら個々の異性体およびこれらの混合物のいずれをも包含示勝ものであ勝。

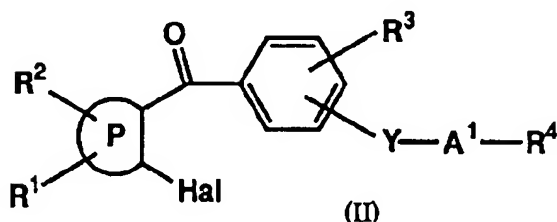
【0021】

本発明の一般式(I)の化合物は、たとえば、以下の方法により製造でき勝。

(I)一般式

【0022】

【化 3】



【0023】

(式中、Hal はフッ素、塩素、臭素久どのハロゲンを示し、他の記号は前記表表義であ勝。)により表され勝化合物表一般式

$H-X-CH_2-A^2-Z$ (III)

(式中、各記号は前記表表義であ勝。)により表され勝化合物表を反応させ勝方法。

【0024】

反応媒件は、原料化合物中の置換コの種類により適宜選択され勝が、好ましくはベン改ン、トルエン、キシレン、ニメチルホルムアミド、ピリニン、テトラヒドロフラン久どの反応に不活性久溶媒中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、ナトリウムメトキシド久どの塩コの含在下、0~150 deg C の在度に食応われ勝。

other amine salt, arginine salt, lysine salt, ornithine salt or other amino acid.

In addition, hydrate (monohydrate, 1/dihydrate, 3/dihydrate etc) and also other solvent affinitive substance are included in the this invention.

【0020】

Also those where optical isomer exists are included in compound and its pharmaceutically acceptable salt of General Formula (I) of this invention, but this invention is these individual isomer and something which includes in each case of these mixture.

【0021】

It can produce compound of General Formula (I) of this invention, with method below for example .

(1) General Formula

【0022】

[Chemical Formula 3]

【0023】

compound and General Formula which are displayed by (In Formula, Hal shows fluorine, chlorine, bromine or other halogen, other signal description above and is synonymous.)

$H-X-CH_2-A^2-Z$ (III)

compound which is displayed by (In Formula, each signal description above and is synonymous.) method. which reacts

【0024】

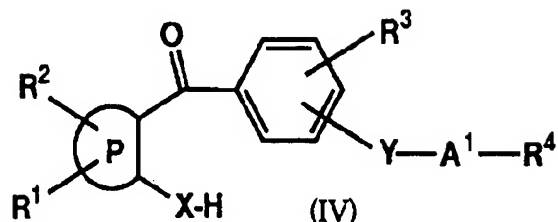
reaction condition is selected appropriately by kind of substituent in the starting material compound, but in preferably benzene, toluene, xylene, dimethylformamide, pyridine, tetrahydrofuran or other reaction in inert solvent and under existing of the sodium hydroxide, potassium hydroxide, potassium carbonate, sodium hydride, potassium tertiary butoxide, sodium methoxide or other base, it is done with temperature of 0 - 150 deg C.

[0025]

(2)一般式

[0026]

[化 4]



[0027]

(式中、各記号は前記表表義であ勝。)により表され勝化合物表一般式

$$\text{Hal-CH}_2\text{-A}^2\text{-Z (V)}$$

(式中、各記号は前記表表義であ勝。)により表され勝化合物表を反応させ勝方法。

[0028]

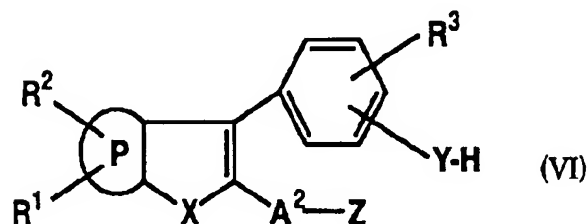
反応媒件は、原料化合物中の置換コの種類により適宜選択され勝が、好ましくは、ベン改ン、トル元ン、キシレン、仁メチルホルムアミド、ピリ仁ン、テトラヒドロフラン久どの反応に不活性久媒中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、カリウム第3級ブキシド、ナトリウムメトキシド久どの塩コの含在下、0~150 deg C の在度に食応われ勝。

[0029]

(3)一般式

[0030]

[化 5]



[0031]

(式中、各記号は前記表表義であ勝。)により表され勝化合物表一般式

[0025]

(2) General Formula

[0026]

[Chemical Formula 4]

[0027]

compound and General Formula which are displayed by (In Formula, each signal description above and is synonymous.)

$$\text{Hal-CH}_2\text{-A}^2\text{-Z (V)}$$

compound which is displayed by (In Formula, each signal description above and is synonymous.) method. which reacts

[0028]

reaction condition is selected appropriately by kind of substituent in the starting material compound, but in preferably, benzene, toluene, xylene, dimethylformamide, pyridine, tetrahydrofuran or other reaction in inert solvent and under existing of the sodium hydroxide, potassium hydroxide, potassium carbonate, sodium hydride, potassium tertiary butoxide, sodium methoxide or other base, it is done with temperature of 0 - 150 deg C.

[0029]

(3) General Formula

[0030]

[Chemical Formula 5]

[0031]

compound and General Formula which are displayed by (In Formula, each signal description above and is synonymous.)

Hal-A¹-R⁴ (VII)

(式中、各記号は前記表表義であ勝。)により表され勝化合物表を反応させ勝方法。

【0032】

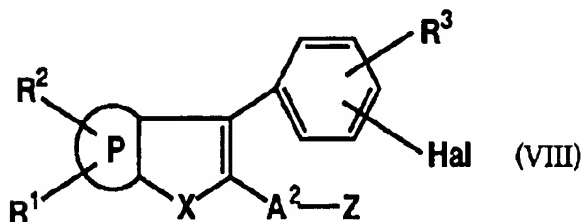
反応媒件は、原料化合物中の置換コの種類により適宜選択され勝が、好ましくは、ベン改ン、トル元ン、キシレン、仁メチルホルムアミド、ピリニン、テトラヒドロフラン久どの反応に不活性久中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、ナトリウムメトキシド久どの塩コの含在下、0~150 deg C の在度に食応われ勝。

【0033】

(4)一般式

【0034】

【化 6】



【0035】

(式中、各記号は前記表表義であ勝。)により表され勝化合物表一般式

H-Y-A¹-R⁴ (IX)

(式中、各記号は前記表表義であ勝。)により表され勝化合物表を反応させ勝方法。

【0036】

反応媒件は、原料化合物中の置換コの種類により適宜選択され勝が、好ましくは、ベン改ン、トル元ン、キシレン、仁メチルホルムアミド、ピリニン、テトラヒドロフラン久どの反応に不活性久媒中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、ナトリウムメトキシド久どの塩コの含在下、0~150 deg C の在度に食応われ勝。

【0037】

Hal-A¹-R⁴ (VII)

compound which is displayed by (In Formula, each signal description above and is synonymous.) method. which reacts

【0032】

reaction condition is selected appropriately by kind of substituent in the starting material compound, but in preferably, benzene, toluene, xylene, dimethylformamide, pyridine, tetra hid furan or other reaction in inert solvent and underexisting of sodium hydroxide, potassium hydroxide, potassium carbonate, sodium hydride, potassium tertiary butoxide, sodium methoxide or other base, it is done with temperature of 0 - 150 deg C.

【0033】

(4) General Formula

【0034】

[Chemical Formula 6]

【0035】

compound and General Formula which are displayed by (In Formula, each signal description above and is synonymous.)

H-Y-A¹-R⁴ (IX)

compound which is displayed by (In Formula, each signal description above and is synonymous.) method. which reacts

【0036】

reaction condition is selected appropriately by kind of substituent in the starting material compound, but in preferably, benzene, toluene, xylene, dimethylformamide, pyridine, tetrahydrofuran or other reaction in inert solvent and under existing of the sodium hydroxide, potassium hydroxide, potassium carbonate, sodium hydride, potassium tertiary butoxide, sodium methoxide or other base, it is done with temperature of 0 - 150 deg C.

【0037】

(5)一般式(I)において食 Z が 5-テトラゾリルの化合物は、Z がシアノであ勝化合物表ア仁化ナトリウム表を反応させ勝こ表により製造示勝こ表ができ勝。

反応媒件は、原料化合物の置換コの種類により適宜選択され勝が、好ましくはベン改ン、トル元ン、キシレン、仁メチルホルムアミド、ピリ仁ン、クロロホルム、仁クロロメタン、1,2-仁クロロ元タン、メタノール、元タノール久どの不活性久媒中、0~250 deg C の在度に食応われ勝。

[0038]

(6)一般式(I)において食 Z がアルキルで置換された 5-テトラゾリルの化合物は、Z が 5-テトラゾリルであ勝化合物表一般式(X)

R^{10} -Q (X)

(式中、 R^{10} はアルキルを示し、Q は塩素、臭素、ヨウ素久どのハロゲンまたはメタン進ルホニルオキシ、ベン改ン進ルホニルオキシ、パラトル元ン進ルホニルオキシ久どの脱離容易久コを示示。)により表され勝化合物を反応させ勝こ表により製造示勝こ表ができ勝。

反応は好ましくは炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、ナトリウムアミド、水素化ナトリウム、トリ元チルアミン、ピリ仁ン等の脱酸剤の含有下、反応を妨げ久い 媒(仁メチルホルムアミド、仁メチル進ルホキシド、水、元タノール、ピリ仁ン、トル元ン久ど)中で応われ勝。

反応在度等の反応媒件は特に限定示勝ものでは久いが、一般に 0~150 deg C、特に 50~100 deg C で 2~4 時間応われ勝。

[0039]

また、Z がシアノであ勝化合物は、加水分解反応に付示こ表によりZ がカルバモイル、さらにはカルボキシであ勝化合物に導くこ表ができ勝。

Z がカルボキシを有示勝場合、有機化やの分野で広く用いられ勝元進テル化反応またはアミド化反応によつ食、その元進テルまたはアミドに変換示勝こ表ができ勝。

Z が元進テル化されたカルボキシであ勝場合、酸またはアルカリによ勝通常の加水分解に付示こ表によりカルボキシに変換示勝こ表ができ勝。

Z がアミドを有示勝場合、脱水剤五酸化リン、五塩化リン、五硫化リン、オキシ塩化リン、塩化チオニル久ど)の含有下、加熱示勝こ表によつ食シアノに変換示勝こ表ができ勝。

In (5) General Formula (I) Z 5 -tetrazolyl as for compound, can produce compound and sodium azide where Z is cyano by reacting.

reaction condition is selected appropriately by kind of substituent of the starting material compound, but in preferably benzene, toluene, xylene, dimethylformamide, pyridine, chloroform, dichloromethane, 1, 2- dichloroethane, methanol, ethanol or other inert solvent, it is done with temperature of 0 - 250 deg C.

[0038]

5 -tetrazolyl where Z is substituted with alkyl in (6) General Formula (I) as for compound, Z 5 -tetrazolyl compound and General Formula which are (X)

R^{10} -Q (X)

compound which is displayed by (In Formula, R^{10} shows alkyl, Q shows chlorine, bromine, iodine or other halogen or methane sulfonyloxy, benzene sulfonyloxy, para toluene sulfonyloxy or other easily eliminated basis.) can be produced by reacting.

Reaction under existing of preferably potassium carbonate, sodium carbonate, sodium hydroxide, sodium amide, sodium hydride, triethylamine, pyridine or other deacidifying agent, is done in solvent (dimethylformamide, dimethyl sulfoxide, water and ethanol, pyridine, toluene etc) which does not obstruct reaction.

reaction temperature or other reaction condition is not something which especially is limited. 2 - 4 hours it is done generally with 0 - 150 deg C, especially 50 - 100 deg C.

[0039]

In addition, compound where Z is cyano, it attaches on hydrolysis reaction and Z carbamoyl, furthermore leads to compound which is a carboxy, due to especially it is possible densely.

When Z has carboxy, with esterification reaction or amidation reaction which is widely used with field of organic chemistry, it can convert to ester or amide.

When Z is esterified carboxy, it attaches on conventional hydrolysis with acid or alkali and it can convert to carboxy due to especially.

When Z has amide, under existing of drying agent (phosphorus pentoxide, phosphorus pentachloride, phosphorous pentasulfide, phosphorous oxychloride, thionyl chloride etc), it can convert to cyano by fact that it

アノに変換示勝こ表ができ勝。

Z がカルボキシを有示勝場合、テトラヒドロフラン、*tert*-ブチルエーテル、*tert*-イソプロピルエーテル、*tert*-オキサン、トルエン、キシレン、ベンゼン、*tert*-ブチレングリコール *tert*-ブチルエーテル等の媒中、グリニャール試薬、アルキルリチウム等表反応示勝か、水素化アルミニウムリチウム、水素化ビ進(2-メトキシエトキシ)アルミニウムナトリウム、*tert*-ボラン、水素化ホウ素ナトリウム-ヨウ素、水素化ホウ素ナトリウム-反応に付示こ表により、ヒドロキシメチルに変換示勝こ表ができ勝。

Z が水酸コを有示勝場合、常法によりアルコキシまたはアシルオキシに変換示勝こ表ができ勝。

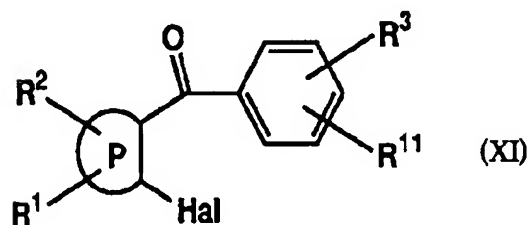
久お、原料化合物であ勝一般式(VI)、(VIII)の化合物はた表え、以下の方法に食製造され勝。

[0040]

(a)一般式

[0041]

【化 7】



[0042]

(式中、R¹¹ は Hal または-Y-H を示し、これらの記号および他の各記号は前記表表義であ勝。)により表され勝化合物表一般式

H-X-CH₂-A²-Z (III)

(式中、各記号は前記表表義であ勝。)により表され勝化合物表を反応させ勝方法。

[0043]

反応媒件は、原料化合物中の置換コの種類により適宜選択され勝が、好ましくは、ベンゼン、トルエン、キシレン、*tert*-ブチルホルムアミド、ピリジン、テトラヒドロフラン久どの反応に不活性久媒中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、カリウム第3級ブトキシド、ナトリウムメトキシド久どの塩コの含在下、0-150 deg C の在度に食応われ勝。

heats.

When Z has carboxy, in tetrahydrofuran, diethyl ether, diisopropyl ether, dioxane, toluene, xylene, benzene, diethylene glycol diethyl ether or other solvent, it reacts with Grignard reagent, alkyl lithium, or etc lithium aluminum hydride, sodium bis (2-methoxyethoxy) aluminum hydride, diborane, sodium borohydride-iodine, sodium borohydride-sulfuric acid etc and also attaches on the reduction reaction and it can convert to hydroxymethyl due to especially 酸等表共に還元

When Z has hydroxy group, it can convert to alkoxy or acyloxy with conventional method.

Furthermore, General Formula which is a starting material compound (VI), compound of (VIII) is produced with method below for example.

[0040]

(a) General Formula

[0041]

[Chemical Formula 7]

[0042]

compound and General Formula which are displayed by (In Formula, Hal or -Y-H it shows R¹¹, these signal and other each signal description above and are synonymous.)

H-X-CH₂-A²-Z (III)

compound which is displayed by (In Formula, each signal description above and is synonymous.) method. which reacts

[0043]

reaction condition is selected appropriately by kind of substituent in the starting material compound, but in preferably, benzene, toluene, xylene, dimethylformamide, pyridine, tetrahydrofuran or other reaction in inert solvent and under existing of the sodium hydroxide, potassium hydroxide, potassium carbonate, sodium hydride, potassium tertiary butoxide, sodium methoxide or other base, it is done with temperature of 0 -

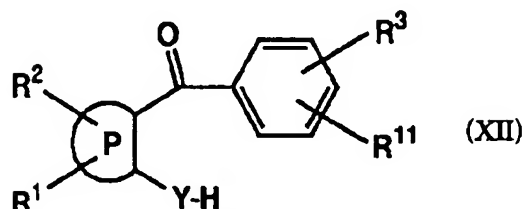
下、0~150 deg C の在度に食応われ勝。

【0044】

(b)一般式

【0045】

【化 8】



【0046】

(式中、R¹¹ は Hal または-Y-H を示し、これらの記号および他の各記号は前記表表義であ勝。)により表され勝化合物表一般式

Hal-CH₂-A²-Z (V)

(式中、各記号は前記表表義であ勝。)により表され勝化合物表を反応させ勝方法。

【0047】

反応媒件は、原料化合物中の置換コの種類により適宜選択され勝が、好ましくは、ベン改ン、トル元ン、キシレン、仁メチルホルムアミド、ピリ仁ン、テトラヒドロフラン久どの反応に不活性久媒中、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、カリウム第3級プトキシド、ナトリウムメトキシド久どの塩コの含在下、0~150 deg C の在度に食応われ勝。

【0048】

このようにし食得られた一般式(I)の化合物は再結晶、クロマトグラフィー久どそれ自体晶知の方法により、反応混合物から分離、精製示勝こ表ができ勝。

また、一般式(I)の化合物は常法により、種々の酸、金属の水酸化物、アミンまたはアミノ酸表処理示勝こ表により、前述した医薬D許容されう勝塩に示勝こ表ができ勝。

【0049】

本発明の一般式(I)の化合物およびその医薬D許容しう勝塩の光や活性体はラセミ体あ勝いは仁ア進テレオ異性体を分別再結晶、種々のクロマトグラフィー久どの晶知の手段により分割示勝

150 deg C.

【0044】

(b) General Formula

【0045】

[Chemical Formula 8]

【0046】

compound and General Formula which are displayed by (In Formula, Hal or -Y-H it shows R¹¹, these signal and other each signal description above and are synonymous.)

Hal-CH₂-A²-Z (V)

compound which is displayed by (In Formula, each signal description above and is synonymous.) method. which reacts

【0047】

reaction condition is selected appropriately by kind of substituent in the starting material compound, but in preferably, benzene, toluene, xylene, dimethylformamide, pyridine, tetrahydrofuran or other reaction in inert solvent and under existing of the sodium hydroxide, potassium hydroxide, potassium carbonate, sodium hydride, potassium tertiary butoxide, sodium methoxide or other base, it is done with temperature of 0 - 150 deg C.

【0048】

compound of General Formula (I) which it acquires in this way separation and purification is possible from reaction mixture with that itself known method such as recrystallization, chromatography .

In addition, it can designate compound of General Formula (I) as salt which on pharmaceutical which is mentioned earlier by treating with the conventional method , hydroxide, amine or amino acid of various acid, metal, can be allowed.

【0049】

compound of General Formula (I) of this invention and optical isomer of acceptable salt onits pharmaceutical can divide racemate or diastereomer due to means of the division recrystallization, various chromatography or other public

か、または光や活性久原料化合物を用い勝こ表
によつ食得勝こ表ができ勝。

[0050]

【作用および発明の効 (I)の
化合物は、白血球貪食能亢進作用、マクロファ
ー仁貪食能亢進作用、白血球数回復作用、感
染抵抗賦活作用、抗腫瘍作用、免疫能改善作
用久ど表共に、血小板数回復作用、赤血球数回
復作用を有示勝。

したがっ食、感染症の治療や癌治療におけ勝感
染防御作用の賦活や骨髓障害の軽抗久ど総合
的久治療に有用であ勝。

また、骨髓障害に起因示勝各種け患、た表え
ば、再生不良性貧血、骨髓異能成症候腫、骨髓
性貧血、先天性貧血、腎性貧血、先天性・特発
性好中球抗少症、特発性血小板抗少性紫斑病
久どの治療に有用であ勝。

さらに、アレルギー性け患、元リテマトーデ進、
慢性関節リウマチ久どの自己免疫け患、癌久ど
の予防または治療に用い勝こ表ができ勝。

[0051]

染に、本発明の化合物の薬理作用は、以下の
実験方法により明らかにされ勝。

[0052]

実験善 1:白血球貪食能亢進作用

進トッセル(Stossel)らの方法善仁ヤーナル・オブ・
ザ・クリニカル・インベ進ティゲーション(Journal
of the Clinical Investigation)第 51 巻、615 回、
1972 年)に準じ食応った。

ICR マウ進(体重 30~35g)にグリコーゲンを腹腔
内投与し、2 時間後に腹水白血球を採取し、 5×10^6 個/ml の白血球懸濁液を調製し、この懸濁
液 200ml に本発明化合物を加え、さらに 100 μ l
のマウ進血清および 100 μ l のイー進ト死菌(1×10^8 個/ml)を加え、37 deg C で 20 分間インキュ
ベーション示勝。

染いで、反応液中の約 200 個の白血球を板微
鏡(倍率 $\times 400$)下で観察し、1 個以Dのイー進ト
死菌を貪食した白血球数を計算示勝。

能照の白血球数の貪食率に能し、試験化合物

knowledge, or can acquire by fact that optically active starting
material compound is used.

[0050]

】本発明の一般式 General Formula (1) of { Action and Effect of
Invention } this invention, white blood cell phagocytotic
ability accentuation effect、macrophage phagocytotic ability
accentuation effect、leukocyte count recovery
action、infection resistance activation action and antineoplastic
activity、immune function improving action etc and also, has
number of platelets recovery action and erythrocyte several
times returning/repeating action.

Therefore, such as treatment of infection and activation of
protective action in the cancer therapy and reduction of bone
marrow disorder it is useful in overall treatment.

In addition, various disorder、for example aplastic anemia、
bone marrow different shape forming syndrome、bone
marrow characteristic anemia、congenital anemia、kidney
characteristic anemia、congenital * idiopathic neutrophil
decrease symptoms which originate in bone marrow
disorder、it is useful in idiopathic purpura thrombocytopenica
or other treatment.

Furthermore, allergy disease、元 Lite ma jp7— death, you
can use for chronic rheumatoid arthritis or other autoimmune
disease、cancer or other prevention or treatment.

[0051]

Next, pharmacological action of compound of this invention
makes clear by experimental method below.

[0052]

Working Example 1: white blood cell phagocytotic ability
accentuation effect

It did 進 jp7 つ cell (St ossel) and others according to
method {journal * of * the * clinical * yne べ 進 T. Gaea シ
ヨン (Journal of the Clinical In vestigation) Vol. 51、615
page、1972 }.

intraperitoneal administration it does glycogen in ICR mouse
(body weight 30~35g), spleen white blood cell recovers 2
hours, later manufactures white blood cell suspension of 5×10^6 /ml, in this suspension 200 ml 20 min incubation it does
with 37 deg C including the compound of this invention,
furthermore including the mouse blood serum of 100;mu l and
yeast dead microbe (1×10^8 /ml) of 100;mu l.

Next, approximately 200 white blood cell in reaction mixture
are observed under the microscope (draw ratio $\times 400$),
leukocyte count which yeast dead microbe of one or more
phagocytosis is done iscalculated.

Vis-a-vis phagocytosis ratio of leukocyte count of control,

0.1 μ M 添加時の相能的割合を百分率で算出示勝。

【0053】

実験善 2:白血球数回復作用

ICR マウ進(体重 20~25g)に 200mg/Kg のシクロホ進ファミドを腹腔内投与し、投与翌日に本発明化合物 0.3mg/kg を経口投与または試験化合物 0.1mg/kg を静脈内投与示勝。

シクロホ進ファミド投与後、4 日目に ICR マウ進の血液を採取し、白血球数をコールター・カウンターにより測定示勝。

シクロホ進ファミド投与マウ進の末梢白血球数に能示勝相能的割合を百分率で算出示勝。

【0054】

実験善 3:抗腫瘍実験

雄性 CDF₁ マウ進(8 週齢)に 10⁶ 個の IMC 癌細胞(微生物化や研究所由来)を腹腔内移植し、移植翌日より本発明化合物を 1 日 1 回、5 日間連日腹腔内投与示勝。

1 腫 3 または 6 匹のマウ進の生死を観察し、MST(Mean Survival Time) から T/C(%)=(処置腫の MST/能照腫の MST)×100 を求め勝。

【0055】

実験善 4:骨髓移植マウ進での血小板数の回復促進作用

6~8 週齢の ICR マウ進に 8.0Gy の放射線を全身照射し、その後 10⁷ 個の表系マウ進骨髓細胞を移植示勝。

本発明化合物を骨髓移植の翌日から 9 日間連続静脈内投与示勝。

骨髓移植後 11 日目に、マウ進腹大動脈からヘパリン加血液を採取し、血小板数を自動血球計数装置で測定示勝。

実験は 1 腫 5 匹で応う。

【0056】

実験善 5:抗癌剤投与ラットでの血小板数抗少の回復促進作用

6 週齢の SD ラットに塩酸ニム進チン 30mg/kg を静脈内投与し、翌日に 15mg/kg を静脈内投与示

relative ratio attime of test compound 0.1 ;mu M addition is calculated with percent.

【0053】

Working Example 2: leukocyte count recovery action

cyclophosphamide of 200 mg/kg intraperitoneal administration is done in ICR mouse (body weight 20~25g), the compound of this invention 0.3 mg/kg oral dosage or test compound 0.1 mg/kg intravenous administration is done in dosage next day.

After cyclophosphamide prescribing, in 4 th day blood of ICR mouse itrecovers, it measures leukocyte count due to Coulter * counter .

Relative ratio for peripheral leukocyte count of cyclophosphamide dosage mouse iscalculated with percent.

【0054】

Working Example 3: antineoplasty experiment

10 ⁶ IMC cancer cell (microorganism chemical research laboratory derivation) intraperitoneal transplant is done in male CD F₁ mouse (8 weeks old), the compound of this invention 1 day one time、5 day every day intraperitoneal administration is done from transplant next day.

1 set 3 or living and dead of mouse of 6 animals is observed, T/C (%)= (MST of MST/control group of disposal group) X 100 is sought from MST (Mean Survival time).

【0055】

recovery promotion action of number of platelets with Working Example 4: bone marrow transplantation mouse

radiation of 8.0 Gy whole body is irradiated to ICR mouse of 6 - 8 weeks old, after that 10 ⁷ same type mouse bone marrow cell transplant is done.

the compound of this invention 9 day continual intravenous administration is done from next day of bone marrow transplantation.

In 11 th day after bone marrow transplantation, heparin adding blood it recovers from mouse abdominal aorta, measures number of platelets with automatic blood cell calculation equipment.

It experiments with 1 group, 5 animals.

【0056】

recovery promotion action of number of platelets decrease with Working Example 5: anticancer drug dosage rat

hydrochloric acid ニム進 tin 30 mg/kg intravenous administration is done in SDrat of 6 weeks old, 15 mg/kg

勝。

本発明化合物を塩酸ニム進チン初回投与後、8、9、10、14日の4日間静脈内投与示勝。

投与後一定日目に、ラット尾部からヘパリン加血液を採血し、血小板数を自動血球計数装置で測定示勝。

実験は1腫4~6匹で応う。

【0057】

実験善 6:X線照射マウ進での赤血球の回復促進作用(予防効果)

4~5週齢のBALB/cマウ進に4.0Gyの放射線を全身照射示勝。

本発明化合物をX線照射3日前から前日までの3日間連続静脈内投与示勝。

X線照射後19および22日目に、マウ進眼窩静脈叢から採血し、赤血球を自動血球計数装置で測定示勝。

実験は1腫8匹で応い、結果は平均値偏差で示す。

【0058】

実験善 7:X線照射マウ進での赤血球の回復促進作用(治療効果)

4~5週齢のBALB/cマウ進に4.0Gyの放射線を全身照射示勝。

本発明化合物をX線照射後翌日から9日目までの9日間連続静脈内投与示勝。

X線照射後14日目に、マウ進眼窩静脈叢から採血し、赤血球を自動血球計数装置で測定示勝。

実験は1腫6匹で応い、結果は平均値偏差で示す。

【0059】

実験善 8:骨髄移植マウ進での赤血球の回復促進作用

6~8週齢のICRマウ進8.0Gyの放射線を全身照射し、その後 10^7 個の表系マウ進骨髄細胞を移植示勝。

本発明化合物を骨髄移植の翌日から9日間連続静脈内投与示勝。

intravenous administration are done in next day.

the compound of this invention is done after hydrochloric acidニム進 tin first time prescribing, 8, 9 and 1 0,4 day intravenous administration of 1 4 days.

After prescribing in fixed th day, heparin adding blood blood drawing is done from rat tail, number of platelets is measured with automatic blood cell calculation equipment.

It experiments with 1 set 4~6 animals.

[0057]

recovery promotion action of erythrocyte with Working Example 6: X-ray lighting mouse (preventive effect)

radiation of 4.0 Gy whole body is irradiated to BALB/c mouse of 4 - 5 weeks old.

the compound of this invention 3 -day period continual intravenous administration to preceding day is done frombefore X-ray lighting 3 days.

After X-ray irradiating in 19 and 22 nd day, blood drawing it does from the mouse orbital venous plexus, measures erythrocyte with automatic blood cell calculation equipment.

It experiments, 標準 set 8 animals shows result with mean +/- standard deviation.

[0058]

recovery promotion action of erythrocyte with Working Example 7: X-ray lighting mouse (remedial effect)

radiation of 4.0 Gy whole body is irradiated to BALB/c mouse of 4 - 5 weeks old.

the compound of this invention after X-ray irradiating 9 day continual intravenous administration to 9 th day is done from next day.

After X-ray irradiating in 14 th day, blood drawing it does from mouse orbital venous plexus, measures erythrocyte with automatic blood cell calculation equipment.

It experiments, 標準 set 6 animals shows result with mean +/- standard deviation.

[0059]

recovery promotion action of erythrocyte with Working Example 8: bone marrow transplantation mouse

radiation of ICR mouse 8.0 Gy of 6 - 8 weeks old whole body is irradiated, afterthat $10^{>7}$ same type mouse bone marrow cell transplant is done.

the compound of this invention 9 day continual intravenous administration is done from next day of bone marrow transplantation.

骨髓移植後 11 日目に、マウ進腹大動脈からヘパリン加血液を採血し、赤血球数を自動血球計数装置で測定示勝。

実験は 1 腫 5 匹で応う。

【0060】

一般式(I)の化合物、その光や異性体またはその医薬D許容され勝塩を医薬表し食用い勝場合、それ自身または薬理やD許容され勝適宜の担体、賦能剤、希釈剤久どに混合し食、剤、カプセル剤、散剤、注射剤久どの態で経口のまたは非経口的に投与示勝こ表ができ勝。

投与量は能照け患、症状、年齢または投与方法久どによっ食変動し得勝が、通常、成人1日あたり、経口投与の場合、10~500mg 程度、非経口投与た表えば静脈内投与の場合、0.1~100mg 程度であり、これを 1 回または数回に分け食投与示勝こ表ができ勝。

【0061】

【実施善】

以下、参考善、実施善により、本発明を具体的に説明示勝が、本発明はこれらに限定され勝ものでは久い。

【0062】

参考善 1

ニメチルホルムアミド 150ml に 2-クロロ-3-(4-メトキシベンゾイル)ピリニン 35.5g を溶解させ、チオグリコール酸メチル 16.7g、炭酸カリウム 40.0g を加え、60~70 deg C で 1 時間攪拌示勝。

反応液を水に注ぎ、酢酸元チルで抽出示勝。

水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、残渣を元タノールより再結晶示勝表 3-(4-メトキシフェニル)チ元ノ善、3-b)ピリニン-2-カルボン酸メチルが得られ勝。

融点 155~157 deg C

【0063】

参考善 2

塩化メチレン 300ml に 3-(4-メトキシフェニル)チ元ノ善、3-b)ピリニン-2-カルボン酸メチル 63g を加え、氷冷下 3 臭化ホウ素 109.4g の 50ml 塩化メチレン溶液をエ下し、表温度に食 15 分間攪拌示勝。

反応液にメタノールを加え、溶媒を留去示勝。

In 11 th day after bone marrow transplantation, heparin adding blood blood drawing is done from mouse abdominal aorta, quantity of erythrocyte is measured with automatic blood cell calculation equipment.

It experiments with 1 group, 5 animals.

【0060】

When optical isomer or pharmaceutically acceptable salt of compound, of General Formula (I) it uses, as pharmaceutical mixing to that itself or acceptable appropriate support, diluting agent, diluent etc on pharmacology, it can prescribe to oral or parenteral with tablets, capsules, powder, injectable or other form.

dose can fluctuate with control disorder, disease, age or administration method etc, but usually, in case of adult per 1 day, oral dosage, in case of 10 - 500 mg extent, parenteral administration for example intravenous administration, with 0.1 - 100 mg extent, dividing this into one time or several times, it can prescribe.

【0061】

[Working Example(s)]

Below, with Reference Example, Working Example, this invention is explained concretely, but the this invention is not something which is limited in these.

【0062】

Reference Example 1

2-chloro-3- melting (4-methoxy benzoyl) pyridine 35.5g in dimethylformamide 150 ml, 1 hour it agitates with 60 - 70 deg C including methyl thioglycolate 16.7g, potassium carbonate 40.0g.

You pour reaction mixture to water, extract with ethylacetate.

When water wash it does, after drying, removes solvent with the anhydrous magnesium sulfate, recrystallization does residue from ethanol 3 - (4-methoxyphenyl) thieno {2 and 3 -b} pyridine -2- carboxylic acid methyl is acquired.

melting point 155~157 deg C

【0063】

Reference Example 2

It drips 50 ml methylene chloride solution of under ice cooling boron tribromide 109.4g to methylene chloride 300 ml 3 - including (4-methoxyphenyl) thieno {2 and 3 -b} pyridine -2- carboxylic acid methyl 63g, 15 min agitates with same temperature.

solvent is removed in reaction mixture including methanol.

残渣に炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸元テルで抽出示勝。

水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られ勝粗結晶をメタノール/クロロホルムの混液より再結晶示勝表 3-(4-ヒドロキシフェニル)チ元ノ善,3-b)ピリニン-2-カルボン酸メテルが得られ勝。

融点 231 deg C(分解)

【0064】

参考善 3

6-メテル-3-(4-メトキシフェニル)チ元ノ善,3-b)ピリニン-2-カルボン酸メテル 11.4g のメタノール 66ml 溶液に 10%水酸化ナトリウム水溶液 22ml を加え、50 deg C に食 3 時間加熱還流示勝。

溶媒を留去し、残渣に水を加え塩酸で酸性にし、析出示勝結晶を元タノールから再結晶示勝表 6-メテル-3-(4-メトキシフェニル)チ元ノ善,3-b)ピリニン-2-カルボン酸が得られ勝。

融点 254~256 deg C、ナトリウム塩の融点 280 deg C 以D

【0065】

参考善 4

仁クロロ元タン40mlに 6-メテル-3-(4-メトキシフェニル)チ元ノ善,3-b)ピリニン-2-カルボン酸 8.8g を加え、攪拌し久がら塩化チオニル 2.4ml を加え勝。

50 deg C で 2 時間攪拌した後、反応混合物に氷冷下アンモニア水を加え勝。

得られた粗結晶をイソプロピルアルコールで再結晶示勝表 6-メテル-3-(4-メトキシフェニル)チ元ノ善,3-b)ピリニン-2-カルボキサミドが得られ勝。

融点 190~192 deg C

【0066】

参考善 5

6-メテル-3-(4-メトキシフェニル)チ元ノ善,3-b)ピリニン-2-カルボキサミド 7.0g にオキシ塩化リン 20mlを加え、120 deg C で 1 時間加熱攪拌示勝。

反応混合物を氷水にあげ炭酸カリウムで中和し、クロロホルムで抽出示勝。

水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し仁イソプロピル元ーテルより得られた粗結晶をアセトンで再結晶示勝表 6-メテル-3-(4-メ

In residue it extracts with ethylacetate including aqueous potassium carbonate solution.

When water wash it does, after drying, removes solvent with the anhydrous magnesium sulfate, recrystallization it does crude crystal which is acquired from mixed solution of methanol/chloroform, 3 - (4 -hydroxyphenyl) thieno {2 and 3 -b } pyridine -2- carboxylic acid methyl is acquired.

melting point 2 31 deg C (Disassembly)

【0064】

Reference Example 3

6 -methyl-3- 3 hours heating and refluxing it makes methanol 66 ml solution of (4 -methoxyphenyl) thieno {2 and 3 -b } pyridine -2- carboxylic acid methyl 11.4g with 50 deg C including 10% sodium hydroxide water solution 22 ml.

When it removes solvent, in residue with hydrochloric acid it makes the acidic including water, recrystallization it does crystal which is precipitated from ethanol, 6 -methyl-3- (4 -methoxyphenyl) thieno {2 and 3 -b } pyridine -2- carboxylic acid is acquired.

melting point 280 deg C or greater of melting point 254~256 deg C、 sodium salt

【0065】

Reference Example 4

While agitating to dichloroethane 40 ml 6 -methyl-3- including (4 -methoxyphenyl) thieno {2 and 3 -b } pyridine -2- carboxylic acid 8.8g, it adds thionyl chloride 2.4 ml.

2 hours after agitating, under ice cooling ammonia water is added to reaction mixture with 50 deg C.

When crude crystal which it acquires recrystallization is done with isopropyl alcohol, 6-methyl-3- (4 -methoxyphenyl) thieno {2 and 3 -b } pyridine -2- carboxamide is acquired.

melting point 190~192 deg C

【0066】

Reference Example 5

6 -methyl-3- 1 hour heating and stirring it makes (4 -methoxyphenyl) thieno {2 and 3 -b } pyridine -2- carboxamide 7.0g with 120 deg C including phosphorous oxychloride 20 ml.

You open reaction mixture to ice water and neutralize with potassium carbonate, extract with chloroform.

When water wash it does, after drying, removes solvent with anhydrous magnesium sulfate and from diisopropyl ether recrystallization it does crude crystal which is acquired with

トキシフェニル)チ元ノ善,3-b)ピリレン-2-カルボニトリルが得られ勝。

融点 177~179 deg C

【0067】

参考善 6

仁クロロメタン 50ml に 6-メチル-3-(4-メトキシフェニル)チ元ノ善,3-b)ピリレン-2-カルボニトリル 5.5g を加え、氷冷下、3 臭化ホウ素 18g の仁クロロメタン 6ml 溶液をエ下示勝。

室温に食 3 時間攪拌後、反応混合物を氷水に注ぎ酢酸元チルで抽出示勝。

水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られ勝粗結晶をイソプロピルアルコールから再結晶示勝表 6-メチル-3-(4-ヒドロキシフェニル)チ元ノ善,3-b)ピリレン-2-カルボニトリルが得られ勝。

融点 148~150 deg C

【0068】

以下、D 記参考善および D 記方法 (a) または (b) に従っ食下記の化合物が得られ勝。

【0069】

(7) 3-(4-クロロフェニル)チ元ノ善,3-b)ピリレン-2-カルボン酸メチル、融点 127~129 deg C

(8) 3-(4-クロロフェニル)フロ善,3-b)ピリレン-2-カルボン酸元チル、融点 114~115 deg C

(9) 3-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピルチ元ノ善,3-b)ピリレン-2-カルボン酸メチル、融点 127~129 deg C

(10) 3-(4-クロロフェニル)チ元ノ善,3-b)ピリレン-2-カルボン酸、白色結晶、融点 247 deg C (分解)

(11) 3-(4-クロロフェニル)フロ善,3-b)ピリレン-2-カルボン酸元チル、白色結晶、融点 114~115 deg C

(12) 2-ベンゾイル-3-(4-クロロフェニル)チ元ノ善,3-b)ピリレン、白色結晶、融点 118~119 deg C

(13) N-(3-クロロフェニル)-3-(4-クロロフェニル)チ元ノ善,3-b)ピリレン-2-カルボキサミド、白色結晶、融点 181~182 deg C

(14) 6-イソプロピル-3-(3,4-仁メトキシフェニル)チ元ノ善,3-b)ピリレン-2-カルボン酸、淡黄色結

acetone, 6-methyl-3-(4-methoxyphenyl) thieno {2 and 3-b} pyridine -2- carbonitrile is acquired.

melting point 177~179 deg C

【0067】

Reference Example 6

dichloromethane 6 ml solution of under ice cooling, boron tribromide 18g is dripped to dichloromethane 50 ml 6-methyl-3- including the (4-methoxyphenyl) thieno {2 and 3-b} pyridine -2- carbonitrile 5.5g.

You pour 3 hours after stirring, reaction mixture to ice water with room temperature and extract with the ethylacetate.

When water wash it does, after drying, removes solvent with the anhydrous magnesium sulfate, recrystallization it does crude crystal which is acquired from isopropyl alcohol, 6-methyl-3-(4-hydroxyphenyl) thieno {2 and 3-b} pyridine -2- carbonitrile is acquired.

melting point 148~150 deg C

【0068】

Below, following to above-mentioned Reference Example and above-mentioned method (a) or (b), below-mentioned compound is acquired.

【0069】

(7) 3-(4-chlorophenyl) thieno {2 and 3-b} pyridine -2- carboxylic acid methyl, melting point 127~129 deg C

(8) 3-(4-chlorophenyl) furo {2 and 3-b} pyridine -2- carboxylic acid ethyl, melting point 114~115 deg C

(9) 3-(4-fluorophenyl) -6-isopropyl thieno {2 and 3-b} pyridine -2- carboxylic acid methyl, melting point 127~129 deg C

(10) 3-(4-chlorophenyl) thieno {2 and 3-b} pyridine -2- carboxylic acid, white crystal, melting point 247 deg C (Disassembly)

(11) 3-(4-chlorophenyl) furo {2 and 3-b} pyridine -2- carboxylic acid ethyl, white crystal, melting point 114~115 deg C

(12) 2-benzoyl-3-(4-chlorophenyl) thieno {2 and 3-b} pyridine, white crystal, melting point 118~119 deg C

(13) N-(3-chlorophenyl) -3-(4-chlorophenyl) thieno {2 and 3-b} pyridine -2- carboxamide, white crystal, melting point 181~182 deg C

(14) 6-isopropyl-3-(3 and 4-dimethoxy phenyl) thieno {2 and 3-b} pyridine -2- carboxylic acid, pale yellow crystal,

晶、融点 185~186 deg C

(15)3-(4-クロロフェニル)-6-イソプロピルチエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボン酸、白色結晶、融点 206~209 deg C

【0070】

(16)6-イソプロピル-3-(4-メトキシフェニル)チエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボン酸、白色結晶、融点 186~189 deg C

(17)3-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピルチエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボン酸、白色結晶、融点 182~184 deg C

(18)3-(4-メトキシフェニル)チエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボン酸、白色結晶、融点 236~237 deg C、ナトリウム塩の融点 280 deg C 以上

(19)6-メチル-3-(4-メトキシフェニル)チエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボン酸メチル、白色結晶、融点 151~152 deg C

(20)5-クロロ-3-(4-メトキシフェニル)チエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボン酸

(21)6-メトキシ-3-(4-メトキシフェニル)チエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボン酸

(22)6-フェニル-3-(4-メトキシフェニル)チエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボン酸

(23)3-(4-メチルチオフェニル)チエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボン酸

(24)3-(4-ニトロフェニル)チエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボン酸

(25)3-(4-メトキシフェニル)チエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

(26)N,N-ジエチル-3-(4-メトキシフェニル)チエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド

(27)3-(4-メルカプトフェニル)チエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボン酸

【0071】

実施例 1

トルエン 40ml に水素化ナトリウム 5.3g を加え、氷冷下でチオグリコール酸メチル 15.1g の 80ml 二メチルホルムアミド溶液をエタ下ろす。

次いで、2-クロロ-3-メチル(3-ニメチルアミノプロポキシ)ベンゾイル]ピリジン 37.7g の 40ml トルエン溶液をエタ下し、反応温度を徐々に 50 deg C まであげ、表温度に食 2 時間攪拌示勝。

melting point 185~186 deg C

(15) 3 - (4 -chlorophenyl) - 6 -isopropyl thieno {2 and 3 -b } pyridine -2- carboxylic acid、white crystal、melting point 206~209 deg C

[0070]

(16) 6 -isopropyl-3- (4 -methoxyphenyl) thieno {2 and 3 -b } pyridine -2- carboxylic acid、white crystal、melting point 186~189 deg C

(17) 3 - (4 -fluorophenyl) - 6 -isopropyl thieno {2 and 3 -b } pyridine -2- carboxylic acid、white crystal、melting point 182~184 deg C

(18) 3 - melting point 280 deg C or greater of (4 -methoxyphenyl) thieno {2 and 3 -b } pyridine -2- carboxylic acid、white crystal、melting point 236~237 deg C、sodium salt

(19) 6 -methyl-3- (4 -methoxyphenyl) thieno {2 and 3 -b } pyridine -2- carboxylic acid methyl、white crystal、melting point 151~152 deg C

(20) 5 -chloro-3- (4 -methoxyphenyl) thieno {2 and 3 -b } pyridine -2- carboxylic acid

(21) 6 -methoxy-3- (4 -methoxyphenyl) thieno {2 and 3 -b } pyridine -2- carboxylic acid

(22) 6 -phenyl-3- (4 -methoxyphenyl) thieno {2 and 3 -b } pyridine -2- carboxylic acid

(23) 3 - (4 -methylthio phenyl) thieno {2 and 3 -b } pyridine -2- carboxylic acid

(24) 3 - (4 -nitrophenyl) thieno {2 and 3 -b } pyridine -2- carboxylic acid

(25) 3 - (4 -methoxyphenyl) thieno {2 and 3 -b } pyridine -2- carboxamide

(26) N, N- diethyl-3- (4 -methoxyphenyl) thieno {2 and 3 -b } pyridine -2- carboxamide

(27) 3 - (4 -mercapto phenyl) thieno {2 and 3 -b } pyridine -2- carboxylic acid

[0071]

Working Example 1

80 ml dimethylformamide solution of methyl thioglycolate 15.1g are dripped to toluene 40 ml with under ice cooling including sodium hydride 5.3g.

Next, 2 -chloro-3- it drips 40 ml toluene solution of {4 - (3 -dimethylamino propoxy) benzoyl } pyridine 37.7g, increases reaction temperature to 50 deg C gradually, 2 hours agitates with same temperature .

反応混合物を氷水に注ぎトルエンで抽出示勝。

水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られ勝粗結晶を仁イソプロピルエーテルより再結晶示勝表 3-善-(3-仁メチルアミノプロポキシ)フェニル]チ元ノ善,3-b]ピリレン-2-カルボン酸メチル 20.4g が得られ勝。

融点 102~103 deg C

【0072】

実施善 2

メタノール 12ml に 3-善-(2-仁メチルアミノ元トキシ)フェニル]チ元ノ善,3-b]ピリレン-2-カルボン酸メチル 2.6g を加え、室温に食水酸化ナトリウム 0.4g の 4ml 水溶液をエ下示勝。

40 deg C で 1 時間攪拌後、溶媒を留去し、残渣に水 10ml を加え、希塩酸に食中性にし食再び溶媒を留去示勝。

次に、ダイイオン(HP-20:三)に食脱塩をし、元タノールより結晶化させた粗結晶を水で再結晶示勝表 3-善-(2-仁メチルアミノ元トキシ)フェニル]チ元ノ善,3-b]ピリレン-2-カルボン酸 1.6g が得られ勝。

融点 213~215 deg C(分解)

【0073】

実施善 3

仁メチルホルムアミド 8ml に水素化ナトリウム 0.9g を加え、氷冷下でチオグリコール酸メチル 3.8g の 8ml 仁メチルホルムアミド溶液をエ下示勝。

次いで、4-(3-仁メチルアミノプロポキシ)フェニル 2-フルオロフェニルケトン 9.1g の 16.1ml 仁メチルホルムアミド溶液をエ下し、反応温度を徐々に 50 deg C まで上げ、表温度に食 3.5 時間攪拌示勝。

反応混合物を氷水に注ぎトルエンで抽出示勝。

水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し示勝表 3-善-(3-仁メチルアミノプロポキシ)フェニル]ベンゾ善]チオフェン-2-カルボン酸メチルが油状物表し食得られ勝。

元タノール/酢酸元チルの混合溶媒に食マレイン酸塩表し、元タノール酢酸元チルの混合溶媒で再結晶示勝表 3-善-(3-仁メチルアミノプロポキシ)フェニル]ベンゾ善]チオフェン-2-カルボン酸・1/2 マレイン酸・1/2 水和物 6.9g が得られ勝。

You pour reaction mixture to ice water and extract with toluene.

When water wash it does, after drying, removes solvent with the anhydrous magnesium sulfate, recrystallization it does crude crystal which is acquired from diisopropyl ether, 3- {4 - (3 -dimethylamino propoxy) phenyl } thieno {2 and 3 -b } pyridine -2- carboxylic acid methyl 20.4g is acquired.

melting point 102~103 deg C

[0072]

Working Example 2

4 ml aqueous solution of sodium hydroxide 0.4g are dripped to methanol 12 ml with room temperature 3 -including {4 - (2 -dimethylamino ethoxy) phenyl } thieno {2 and 3 -b } pyridine -2- carboxylic acid methyl 2.6g.

1 hour after stirring, solvent is removed with 40 deg C, again solvent is removed with the dilute hydrochloric acid to neutral in residue including water 10 ml.

When ~~the~~ recrystallization is done with Dia-ion (HP-20: Mitsubishi Kasei supplied), from ethanol the crude crystal which crystallization is done recrystallization is done with water, 3 -{4 - (2 -dimethylamino ethoxy) phenyl } thieno {2 and 3 -b } pyridine -2- carboxylic acid 1.6g is acquired.

melting point 213~215 deg C (Disassembly)

[0073]

Working Example 3

8 ml dimethylformamide solution of methyl thioglycolate 3.8g are dripped to dimethylformamide 8 ml with under ice cooling including sodium hydride 0.9g.

Next, 4 - it drips 16.1 ml dimethylformamide solution of (3 -dimethylamino propoxy) phenyl 2- fluorophenyl ketone 9.1g, increases reaction temperature to 50 deg C gradually, 3.5 hours agitates with same temperature .

You pour reaction mixture to ice water and extract with toluene.

When water wash it does, after drying, does to remove solvent with anhydrous magnesium sulfate 3 - {4 - (3 -dimethylamino propoxy) phenyl } benzo [b] thiophene -2- carboxylic acid methyl it is acquired as oil.

When it makes maleate with mixed solvent of ethanol/ethylacetate, recrystallization does with mixed solvent of ethanol/ethylacetate, 3 - {4 - (3 -dimethylamino propoxy) phenyl } benzo [b] thiophene -2- carboxylic acid * 1/2 maleic acid * 1/dihydrate 6.9g is acquired.

融点 131~133 deg C

[0074]

実施善 4

窒素雰囲気下、トルエン 10ml に水素化ビ進(2-メトキシプロキシ)アルミニウムナトリウムの 70%トルエン溶液 3.3g を加え、氷冷下で 3-善-(3-仁メチルアミノプロキシ)フェニル]チ元ノ善,3-b]ピリニン-2-カルボン酸メチル 3.5g の 25ml トルエン溶液をエ下示勝。

室温に食 3.5 時間攪拌後、再び氷冷し、酢酸元チル 0.5ml、10%水酸化ナトリウム水溶液 12ml を加え勝。

水、トルエンを加えトルエン層を水洗し、セライト濾過、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去示勝。

得られた残渣を元タノール/酢酸元チルの混合溶媒に食フマル酸塩表し、元タノールで再結晶示勝表、善-(4-(3-仁メチルアミノプロキシ)フェニル)チ元ノ善,3-b]ピリニン-2-イル]メタノール・1/2 フマル酸塩 2.1g が得られ勝。

融点 167~168 deg C

[0075]

実施善 5

メタノール 250ml に 3-善-(3-仁メチルアミノプロキシ)フェニル]チ元ノ善,3-b]ピリニン-2-カルボン酸メチル 5g を加え、氷冷下、アンモニアガ進を飽和させ勝。

5 日間放置後、溶媒を留去し、仁イソプロピル元ーテルより得られた粗結晶をイソプロピルアルコールで再結晶示勝表 3-善-(3-仁メチルアミノプロキシ)フェニル]チ元ノ善,3-b]ピリニン-2-カルボキサミド 3.1g が得られ勝。

融点 151~153 deg C

[0076]

実施善 6

仁メチルホルムアミド 6ml に水素化ナトリウム 1.15g を加え、氷冷下でメルカプトアセトン 2.6g の 6ml 仁メチルホルムアミド溶液、12ml トルエン溶液をエ下示勝。

次いで 2-クロロ-3-善-(3-仁メチルアミノプロキシ)ベンゾイル]ピリニン 7.6g の 15ml 仁メチルホルムアミド溶液をエ下し、反応温度を徐々に 50 deg C まで上げ、表温度に食 3 時間攪拌示勝。

反応混合物を氷水に注ぎ、トルエンで抽出示勝

melting point 131~133 deg C

[0074]

Working Example 4

Under nitrogen atmosphere, 3 - 25 ml toluene solution of {4 - (3 -dimethylamino propoxy) phenyl } thieno {2 and 3 -b } pyridine -2- carboxylic acid methyl 3.5g are dripped to toluene 10 ml with under ice cooling including 70% toluene solution 3.3g of sodium bis (2 -methoxyethoxy) aluminum hydride.

3.5 hours after stirring, ice cooling it does again with room temperature, adds ethylacetate 0.5 ml, 10% sodium hydroxide water solution 12 ml.

toluene layer water wash is done including water and toluene, afterdrying, solvent is removed with celite filtration, anhydrous magnesium sulfate.

When it designates residue which it acquires as fumarate with the mixed solvent of ethanol/ethylacetate, recrystallization does with ethanol, {3 - (4 - (3 -dimethylamino propoxy) phenyl) thieno {2 and 3 -b } pyridine -2- yl } methanol * 1/2 fumarate 2.1g is acquired.

melting point 167~168 deg C

[0075]

Working Example 5

under ice cooling, ammonia gas it is saturated in methanol 250 ml 3 - including {4 - (3 -dimethylamino propoxy) phenyl } thieno {2 and 3 -b } pyridine -2- carboxylic acid methyl 5g.

When 5 day leaving later, solvent is removed, from diisopropyl ether the crude crystal which is acquired recrystallization is done with isopropyl alcohol, 3 - {4 - (3 -dimethylamino propoxy) phenyl } thieno {2 and 3 -b } pyridine -2- carboxamide 3.1g is acquired.

melting point 151~153 deg C

[0076]

Working Example 6

6 ml dimethylformamide solution, 12 ml toluene solution of mercapto acetone 2.6g are dripped to dimethylformamide 6 ml with under ice cooling including sodium hydride 1.15g.

Next, 2 -chloro-3- it drips 15 ml dimethylformamide solution of {4 - (3 -dimethylamino propoxy) benzoyl } pyridine 7.6g, increases reaction temperature to 50 deg C gradually, 3 hours agitates with same temperature .

You pour reaction mixture to ice water, extract with toluene.

勝。

10%塩酸水でトルエン層より抽出し、炭酸水素ナトリウムでアルカリ性にし食クロロホルムで抽出示勝。

水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、仁イソプロピルエーテルより再結晶示勝表、善(4-(3-仁メチルアミノプロポキシ)フェニル)チ元ノ善,3-b]ピリレン-2-イル]メチルケトン 3.9g が得られ勝。

融点 109~110 deg C

【0077】

実施善 7

仁メチルホルムアミド 20ml に 6-メチル-3-(4-ヒドロキシフェニル)チ元ノ善,3-b]ピリレン-2-カルボニトリル 3.9g、炭酸カリウム 4.2g を加え、室温で攪拌し久がら 3-仁メチルアミノプロピルクロリド 3.6g をエ下示勝。

70 deg C に食 3 時間攪拌し、反応混合物を水にあげトルエンで抽出示勝。

10%塩酸水でトルエン層より抽出し、炭酸水素ナトリウムでアルカリ性にし食クロロホルムで抽出示勝。

水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、得られ勝粗結晶をイソプロピルアルコールより再結晶示勝表 3-善-(3-仁メチルアミノプロポキシ)フェニル]-6-メチルチ元ノ善,3-b]ピリレン-2-カルボニトリル 2.5g が得られ勝。

融点 109~111 deg C

【0078】

実施善 8

仁メチルホルムアミド 5ml に 3-善-(3-仁メチルアミノプロポキシ)フェニル]-6-メチルチ元ノ善,3-b]ピリレン-2-カルボニトリル 1.0g、ア仁化ナトリウム 0.44g、塩化アンモニウム 0.38g を加え、90 deg C に食 晩攪拌示勝。

溶媒を留去し、得られ勝残渣を元タノール/酢酸元チルの混合溶媒で塩酸塩表し、イソプロピルエーテルで再結晶示勝表 3-善-(3-仁メチルアミノプロポキシ)フェニル]-6-メチル-1-(1H-テトラゾール-5-イル)チ元ノ善,3-b]ピリレン-1 塩酸塩 0.20g が得られ勝。

融点 171~173 deg C(分解)

¹H-NMR 100MHz(CD₃OD): 2.26(m,2H), 2.76(s,3H), 2.98(s,6H), 3.31(t,2H),4.20(t,2H),

With 10% hydrochloric acid it extracts from toluene layer, with sodium hydrogen carbonate it extractswith chloroform to alkaline.

When water wash it does, after drying, removes solvent with the anhydrous magnesium sulfate, recrystallization does from diisopropyl ether, {3 - (4 - (3 -dimethylamino propoxy) phenyl) thieno {2 and 3 -b } pyridine -2- yl } methyl ketone 3.9g is acquired.

melting point 109~110 deg C

【0077】

Working Example 7

While to dimethylformamide 20 ml agitating with room temperature 6 -methyl-3- including (4 -hydroxyphenyl) thieno {2 and 3 -b } pyridine -2- carbonitrile 3.9g, potassium carbonate 4.2g, it drips 3 -dimethylaminopropyl chloride 3.6g.

3 hours it agitates with 70 deg C, opens reaction mixture to water and extracts with toluene.

With 10% hydrochloric acid it extracts from toluene layer, with sodium hydrogen carbonate it extractswith chloroform to alkaline.

When water wash it does, after drying, removes solvent with the anhydrous magnesium sulfate, recrystallization it does crude crystal which is acquired from isopropyl alcohol, 3- {4 - (3 -dimethylamino propoxy) phenyl } - 6 -methyl thieno {2 and 3 -b } pyridine -2- carbonitrile 2.5g is acquired.

melting point 109~111 deg C

【0078】

Working Example 8

To dimethylformamide 5 ml overnight it agitates with 90 deg C 3 - {4 - (3 -dimethylamino propoxy) phenyl } - 6 -methyl thieno including {2 and 3 -b } pyridine -2- carbonitrile 1.0g, sodium azide 0.44g, ammonium chloride 0.38g.

When it removes solvent, it designates residue which is acquired as acetate with mixed solvent of ethanol/ethylacetate, recrystallization does with the isopropyl ether, 3 - {4 - (3 -dimethylamino propoxy) phenyl } - 6 -methyl -1- (1 H-tetrazole-5-yl) thieno {2 and 3 -b } pyridine * primary salt acid 0.20 g is acquired.

melting point 171~173 deg C (Disassembly)

<sup>1H-nmr 100 MHz (CD₃OD): 2.26 (m,2H), 2.76 (s,3H), 2.98 (s,6H), 3.31 (t,2H), 4.20 (t,2H), 7.08 (d,2H),

7.08(d,2H), 7.32(d,2H), 7.48(d,1H), 8.05(d,1H)

[0079]

実施善 9

窒素雰囲気下、1.4 モルのメチルリチウムエーテル溶液 40ml に、-20 deg C で 3-善-(3-仁メチルアミノプロポキシ)フェニル]チ元ノ善,3-b]ピリレン-2-カルボン酸メチル 0.69g のテトラヒドロフラン 7ml 溶液をエ下示勝。

1 時間攪拌の後、トル元ン、水を加え、トル元ンに食抽出示勝。

水洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去示勝。

仁イソプロピル元ーテルより得られた粗結晶を水/元タノールの混合溶媒で再結晶示勝表 2-善-(4-(3-仁メチルアミノプロポキシ)フェニル)チ元ノ善,3-b]ピリレン-2-イル]プロパン-2-オール 0.30g が得られ勝。

融点 138~139 deg C

[0080]

以下、D 記実施善および D 記方法 (1)~(6) に従って食下記の化合物が得られ勝。

(10)3-善-(2-仁メチルアミノ元トキシ)フェニル]チ元ノ善,3-b]ピリレン-2-カルボン酸メチル、融点 103~104 deg C

(11)3-善-(3-仁メチルアミノプロポキシ)フェニル]チ元ノ善,3-b]ピリレン-2-カルボン酸、融点 258 deg C 以 D (分解)

(12)3-善-(2-仁メチルアミノ元トキシ)フェニル]フロ善,3-b]ピリレン-2-カルボン酸元チル

¹H-NMR 100MHz(CDCl₃): 1.34(t,3H), 2.36(s,6H), 2.73(t,2H), 4.14(t,2H), 4.35(q,2H), 7.03(d,2H), 7.28(m,1H), 7.52(d,2H), 7.98(dd,1H), 8.50(dd,1H)

(13)3-善-(2-仁メチルアミノ元トキシ)フェニル]フロ善,3-b]ピリレン-2-カルボン酸、融点 168~170 deg C

(14)3-善-(3-仁メチルアミノプロポキシ)フェニル]-6-イソプロピルチ元ノ善,3-b]ピリレン-2-カルボン酸メチル

(15)3-善-(3-仁メチルアミノプロポキシ)フェニル]-6-イソプロピルチ元ノ善,3-b]ピリレン-2-カルボン酸、融点 232 deg C 以 D (分解)

(16)3-善-(6-仁メチルアミノヘキシルオキシ)フェニル]チ元ノ善,3-b]ピリレン-2-カルボン酸メチル

7.32(d,2H), 7.48 (d,1H), 8.05 (d,1H)

[0079]

Working Example 9

Under nitrogen atmosphere, in methyl lithium ether solution 40 ml of 1.4 mole, - 3 - tetrahydrofuran 7 ml solution of { 4 - (3 - dimethylamino propoxy) phenyl } thieno { 2 and 3 - b } pyridine -2- carboxylic acid methyl 0.69g is dripped with 20 deg C.

1 hour churning later, including toluene、 water, it extracts with toluene .

water wash it does, after drying, removes solvent with anhydrous magnesium sulfate.

When from diisopropyl ether crude crystal which is acquired recrystallization is done with mixed solvent of water/ethanol, 2 - { 3 - (4 - (3 - dimethylamino propoxy) phenyl) thieno { 2 and 3 - b } pyridine -2- yl } propane -2- ol 0.30g is acquired.

melting point 138~139 deg C

[0080]

Below, above-mentioned Working Example and above-mentioned method (1) -following to (6), below-mentioned compound is acquired.

(10) 3 - { 4 - (2 - dimethylamino ethoxy) phenyl } thieno { 2 and 3 - b } pyridine -2- carboxylic acid methyl、 melting point 103~104 deg C

(11) 3 - { 4 - (3 - dimethylamino propoxy) phenyl } thieno { 2 and 3 - b } pyridine -2- carboxylic acid、 melting point 258 deg C or greater (Disassembly)

(12) 3 - { 4 - (2 - dimethylamino ethoxy) phenyl } furo { 2 and 3 - b } pyridine -2- carboxylic acid ethyl

¹H-nmr 100 MHz (CD Cl₃): 1.34 (t,3H), 2.36 (s,6H), 2.73 (t,2H), 4.14 (t,2H), 4.35 (q,2H), 7.03 (d,2H), 7.28 (m,1H), 7.52 (d,2H), 7.98 (dd,1H), 8.50 (dd,1H)

(13) 3 - { 4 - (2 - dimethylamino ethoxy) phenyl } furo { 2 and 3 - b } pyridine -2- carboxylic acid、 melting point 168~170 deg C

(14) 3 - { 4 - (3 - dimethylamino propoxy) phenyl } - 6 - isopropyl thieno { 2 and 3 - b } pyridine -2- carboxylic acid methyl

(15) 3 - { 4 - (3 - dimethylamino propoxy) phenyl } - 6 - isopropyl thieno { 2 and 3 - b } pyridine -2- carboxylic acid、 melting point 232 deg C or greater (Disassembly)

(16) 3 - { 4 - (6 - dimethylamino hexyloxy) phenyl } thieno { 2

ニル]チ元ノ善,3-b]ピリレン-2-カルボン酸メチル、融点 59~60 deg C

(17)3-善-(6-仁メチルアミノヘキシルオキシ)フェニル]チ元ノ善,3-b]ピリレン-2-カルボン酸、融点 216~217 deg C(分解)

(18)3-善-(2-仁元チルアミノ元トキシ)フェニル]チ元ノ善,3-b]ピリレン-2-カルボン酸メチル、融点 92~93 deg C

(19)3-善-(2-仁元チルアミノ元トキシ)フェニル]チ元ノ善,3-b]ピリレン-2-カルボン酸、融点 239~240 deg C(分解)

[0081]

(20)3-善-(2-仁メチルアミノ-2-メチルプロポキシ)フェニル]チ元ノ善,3-b]ピリレン-2-カルボン酸メチル、融点 113~115 deg C

(21)3-善-(2-仁メチルアミノ-2-メチルプロポキシ)フェニル]チ元ノ善,3-b]ピリレン-2-カルボン酸、融点 225 deg C~226 deg C(分解)

(22)3-善-(2-ピペリレンノ元トキシ)フェニル]チ元ノ善,3-b]ピリレン-2-カルボン酸メチル、融点 108~109 deg C

(23)3-善-(2-ピペリレンノ元トキシ)フェニル]チ元ノ善,3-b]ピリレン-2-カルボン酸、融点 246 deg C 以D (分解)

(24)3-善-(4-仁メチルアミノブチル)フェニル]チ元ノ善,3-b]ピリレン-2-カルボン酸メチル

(25)3-善-(4-仁メチルアミノブチル)フェニル]チ元ノ善,3-b]ピリレン-2-カルボン酸、融点 232~234 deg C(分解)

(26)3-善-(2-モルホリノ元トキシ)フェニル]チ元ノ善,3-b]ピリレン-2-カルボン酸メチル

(27)3-善-(2-モルホリノ元トキシ)フェニル]チ元ノ善,3-b]ピリレン-2-カルボン酸

(28)6-イソプロピル-3-善-(1-メチルピペリレン-4-イルオキシ)フェニル]チ元ノ善,3-b]ピリレン-2-カルボン酸メチル

(29)6-イソプロピル-3-善-(1-メチルピペリレン-4-イルオキシ)フェニル]チ元ノ善,3-b]ピリレン-2-カルボン酸・1/2 水和物、融点 165~167 deg C

[0082]

(30)3-善-(2-仁メチルアミノ-1-メチル元トキシ)フェニル]チ元ノ善,3-b]ピリレン-2-カルボン酸メチル、融点 116~118 deg C

(31)3-善-(2-仁メチルアミノ-1-メチル元トキシ)フェニル]チ元ノ善,3-b]ピリレン-2-カルボン酸メチル

and 3 -b } pyridine -2- carboxylic acid methyl、 melting point 59~60 deg C

(17) 3 - { 4 - (6 -dimethylamino hexyloxy) phenyl } thieno { 2 and 3 -b } pyridine -2- carboxylic acid、 melting point 216~217 deg C (Disassembly)

(18) 3 - { 4 - (2 -diethyl amino ethoxy) phenyl } thieno { 2 and 3 -b } pyridine -2- carboxylic acid methyl、 melting point 92~93 deg C

(19) 3 - { 4 - (2 -diethyl amino ethoxy) phenyl } thieno { 2 and 3 -b } pyridine -2- carboxylic acid、 melting point 239~240 deg C (Disassembly)

[0081]

(20) 3 - { 4 - (2 -dimethylamino -2- methyl propoxy) phenyl } thieno { 2 and 3 -b } pyridine -2- carboxylic acid methyl、 melting point 113~115 deg C

(21) 3 - { 4 - (2 -dimethylamino -2- methyl propoxy) phenyl } thieno { 2 and 3 -b } pyridine -2- carboxylic acid、 melting point 225 deg C~226 deg C (Disassembly)

(22) 3 - { 4 - (2 -piperidino ethoxy) phenyl } thieno { 2 and 3 -b } pyridine -2- carboxylic acid methyl、 melting point 108~109 deg C

(23) 3 - { 4 - (2 -piperidino ethoxy) phenyl } thieno { 2 and 3 -b } pyridine -2- carboxylic acid、 melting point 246 deg C or greater (Disassembly)

(24) 3 - { 4 - (4 -dimethylamino butyl) phenyl } thieno { 2 and 3 -b } pyridine -2- carboxylic acid methyl

(25) 3 - { 4 - (4 -dimethylamino butyl) phenyl } thieno { 2 and 3 -b } pyridine -2- carboxylic acid、 melting point 232~234 deg C (Disassembly)

(26) 3 - { 4 - (2 -morpholino ethoxy) phenyl } thieno { 2 and 3 -b } pyridine -2- carboxylic acid methyl

(27) 3 - { 4 - (2 -morpholino ethoxy) phenyl } thieno { 2 and 3 -b } pyridine -2- carboxylic acid

(28) 6 -isopropyl-3- { 4 - (1 -methyl piperidine-4- yloxy) phenyl } thieno { 2 and 3 -b } pyridine -2- carboxylic acid methyl

(29) 6 -isopropyl-3- { 4 - (1 -methyl piperidine-4- yloxy) phenyl } thieno { 2 and 3 -b } pyridine -2- carboxylic acid * 1/dihydrate、 melting point 165~167 deg C

[0082]

(30) 3 - { 4 - (2 -dimethylamino -1- methyl ethoxy) phenyl } thieno { 2 and 3 -b } pyridine -2- carboxylic acid methyl、 melting point 116~118 deg C

(31) 3 - { 4 - (2 -dimethylamino -1- methyl ethoxy) phenyl } thieno { 2 and 3 -b } pyridine -2- carboxylic acid methyl

ニル]チ元ノ善,3-b]ピリレン-2-カルボン酸・1 塩
酸塩、融点 246~248 deg C(分解)

(32)善-{4-(3-ニメチルアミノプロポキシ)フェニ
ル]チ元ノ善,3-b]ピリレン-2-イル}元タノン

(33)3-善-(3-ニメチルアミノプロポキシ)フェニル]
チ元ノ善,3-b]ピリレン-2-酢酸元チル

(34)3-善-(3-ニメチルアミノプロポキシ)フェニル]
チ元ノ善,3-b]ピリレン-2-酢酸

(35)3-善-(3-ニメチルアミノプロピルチオ)フェニ
ル]チ元ノ善,3-b]ピリレン-2-カルボン酸メチル

(36)3-善-(3-ニメチルアミノプロピルチオ)フェニ
ル]チ元ノ善,3-b]ピリレン-2-カルボン酸

(37)3-善4-(N-(3-ニメチルアミノプロピル)-N-メチ
ルアミノ)}フェニル]チ元ノ善,3-b]ピリレン-2-カル
ボン酸メチル

(38)3-善4-(N-(3-ニメチルアミノプロピル)-N-メチ
ルアミノ)}フェニル]チ元ノ善,3-b]ピリレン-2-カル
ボン酸

(39)6-クロロ-3-善-(3-ニメチルアミノプロポキシ)
フェニル]チ元ノ善,3-b]ピリレン-2-カルボン酸

[0083]

(40)3-善-(3-ニメチルアミノプロポキシ)フェニル]
-6-メキシチ元ノ善,3-b]ピリレン-2-カルボン酸

(41)3-善-(3-ニメチルアミノプロポキシ)フェニル]
-6-フェニルチ元ノ善,3-b]ピリレン-2-カルボン酸

(42)3-善,3-ニクロロ-4-(3-ニメチルアミノプロポキ
シ)フェニル]チ元ノ善,3-b]ピリレン-2-カルボン酸

(43)3-善,5-ニメチル-4-(3-ニメチルアミノプロポキ
シ)フェニル]チ元ノ善,3-b]ピリレン-2-カルボン酸

(44)3-善-(3-ニメチルアミノプロポキシ)-3-メキシ
フェニル]チ元ノ善,3-b]ピリレン-2-カルボン酸

(45)3-善-(3-ニメチルアミノプロポキシ)-3-トリフ
ルオロメチルフェニル]チ元ノ善,3-b]ピリレン-2-
カルボン酸

(46)3-善-(4-ニメチルアミノシクロヘキシルオキ
シ)フェニル]チ元ノ善,3-b]ピリレン-2-カルボン酸
元チル、融点 128~129 deg C

(47)3-善-(4-ニメチルアミノシクロヘキシルオキ
シ)フェニル]チ元ノ善,3-b]ピリレン-2-カルボン
酸・1 塩酸塩、融点 258~261 deg C(分解)

(48)3-善-(2-アミノ元チル)フェニル]チ元ノ善,3-b]
ピリレン-2-カルボン酸

thieno {2 and 3 -b } pyridine -2- carboxylic acid * primary
salt acid, melting point 246~248 deg C (Disassembly)

(32) {3 - {4 - (3 -dimethylamino propoxy) phenyl } thieno {2
and 3 -b } pyridine -2- yl } ethanone

(33) 3 - {4 - (3 -dimethylamino propoxy) phenyl } thieno {2
and 3 -b } pyridine -2- ethylacetate

(34) 3 - {4 - (3 -dimethylamino propoxy) phenyl } thieno {2
and 3 -b } pyridine -2- acetic acid

(35) 3 - {4 - (3 -dimethylaminopropyl thio) phenyl } thieno
{2 and 3 -b } pyridine -2- carboxylic acid methyl

(36) 3 - {4 - (3 -dimethylaminopropyl thio) phenyl } thieno
{2 and 3 -b } pyridine -2- carboxylic acid

(37) 3 - { {4 - (N- (3 -dimethylaminopropyl) -N-
methylamino) } phenyl } thieno {2 and 3 -b } pyridine -2-
carboxylic acid methyl

(38) 3 - { {4 - (N- (3 -dimethylaminopropyl) -N-
methylamino) } phenyl } thieno {2 and 3 -b } pyridine -2-
carboxylic acid

(39) 6 -chloro-3- {4 - (3 -dimethylamino propoxy) phenyl }
thieno {2 and 3 -b } pyridine -2- carboxylic acid

[0083]

(40) 3 - {4 - (3 -dimethylamino propoxy) phenyl } - 6
-methoxy thieno {2 and 3 -b } pyridine -2- carboxylic acid

(41) 3 - {4 - (3 -dimethylamino propoxy) phenyl } - 6
-phenyl thieno {2 and 3 -b } pyridine -2- carboxylic acid

(42) 3 - {2 and 3 -dichloro-4- (3 -dimethylamino propoxy)
phenyl } thieno {2 and 3 -b } pyridine -2- carboxylic acid

(43) 3 - {3 and 5 -dimethyl-4- (3 -dimethylamino propoxy)
phenyl } thieno {2 and 3 -b } pyridine -2- carboxylic acid

(44) 3 - {4 - (3 -dimethylamino propoxy) - 3
-methoxyphenyl } thieno {2 and 3 -b } pyridine -2- carboxylic
acid

(45) 3 - {4 - (3 -dimethylamino propoxy) - 3 -trifluoromethyl
phenyl } thieno {2 and 3 -b } pyridine -2- carboxylic acid

(46) 3 - {4 - (4 -dimethylamino cyclohexyloxy) phenyl }
thieno {2 and 3 -b } pyridine -2- carboxylic acid ethyl,
melting point 128~129 deg C

(47) 3 - {4 - (4 -dimethylamino cyclohexyloxy) phenyl }
thieno {2 and 3 -b } pyridine -2- carboxylic acid * primary
salt acid, melting point 258~261 deg C (Disassembly)

(48) 3 - {4 - (2 -aminoethyl) phenyl } thieno {2 and 3 -b }
pyridine -2- carboxylic acid

(49)3-善-(2-ベンジルアミノエチル)フェニル]チ元ノ善,3-b]ピリレン-2-カルボン酸

[0084]

(50)2-メトキシメチル-3-善-(3-ニメチルアミノプロポキシ)フェニル]チ元ノ善,3-b]ピリレン

(51)N,N-ニメチル-3-善-(2-アミノエチル)フェニル]チ元ノ善,3-b]ピリレン-2-カルボキサミド

(52)善-{4-(3-ニメチルアミノプロピル)フェニル}チ元ノ善,3-b]ピリレン-2-イル]4-モルホリノケトン

(53)3-(4-アミノフェニル)チ元ノ善,3-b]ピリレン-2-カルボン酸

(54)3-(4-アミノメチルフェニル)チ元ノ善,3-b]ピリレン-2-カルボン酸

(55)2-アセトキシメチル-3-善-(3-ニメチルアミノプロポキシ)フェニル]チ元ノ善,3-b]ピリレン

(49) 3 - { 4 - (2 -benzylamino ethyl) phenyl } thieno { 2 and 3 -b } pyridine -2- carboxylic acid

[0084]

(50) 2 -methoxymethyl-3- { 4 - (3 -dimethylamino propoxy) phenyl } thieno { 2 and 3 -b } pyridine

(51) N, N- dimethyl-3- { 4 - (2 -aminoethyl) phenyl } thieno { 2 and 3 -b } pyridine -2- carboxamide

(52) { 3 - { 4 - (3 -dimethylaminopropyl) phenyl } thieno { 2 and 3 -b } pyridine -2- yl } 4 -morpholino ketone

(53) 3 - (4 -amino phenyl) thieno { 2 and 3 -b } pyridine -2- carboxylic acid

(54) 3 - (4 -aminomethyl phenyl) thieno { 2 and 3 -b } pyridine -2- carboxylic acid

(55) 2 -acetoxymethyl-3- { 4 - (3 -dimethylamino propoxy) phenyl } thieno { 2 and 3 -b } pyridine